

Журнал индексируется в наукометрической базе данных
The journal is indexed in Elsevier's abstract and citation database

Scopus

ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES



Том 96

11
2018

WWW.TIBL-JOURNAL.COM



Общество с ограниченной ответственностью
"Медикал лизинг-консалтинг"



(495) 232 01 40

многоканальный



компания предлагает широкий спектр
противотуберкулезных препаратов
высокой степени очистки

Мы накопили серьёзный опыт в успешном продвижении на рынок инновационных лекарственных препаратов, а также диагностического и дезинфекционного оборудования.

ООО "МЛК" – официальный дистрибьютор компании Serheid – производителя анализатора ПЦР GeneXpert® для быстрой диагностики критических инфекций



medcon.ru

Реклама



ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ТОМ 96
11
2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

д.м.н., профессор, ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович

академик РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

ВЛАСОВ Василий Викторович

д.м.н., профессор, НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

КРАСНОВ Владимир Александрович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

д.м.н., профессор, ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

ОВСЯННИНА Елена Сергеевна

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио

директор программы по борьбе с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария

СКРЯГИНА Елена Михайловна

д.м.н., ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

СМЕРДИН Сергей Викторович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич

д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Казань, Россия

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

д.м.н., профессор, ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ, г. Ташкент, Узбекистан

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

ИСТОРИЯ ФТИЗИАТРИИ

Вековой юбилей первого научно-исследовательского института туберкулеза в России

Т. С. Радина 8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI в.

Галкин В. Б., Мушкин А. Ю., Муравьев А. Н., Сердобинцев М. С., Белиловский Е. М., Сеницын М. В. 17

Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью

Стерликов С. А., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Глебов Н. А., Васильева И. А. 28

Динамика вентиляционной и газообменной функций легких при эффективной эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом легких

Попова Л. А., Шергина Е. А., Багдасарян Т. Р., Черных Н. А., Сидорова Н. Ф., Ловачева О. В. 35

Вклад трудовой миграции в эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Калужской области

Лапшина И. С., Марапов Д. И., Костромцов С. В., Мякишева Т. В., Салихов Б. У. 45

Эффективность лечения туберкулеза у беременных в сравнении с больными туберкулезом без беременности

Нестеренко А. В., Зимина В. Н., Белобородова Е. Н., Карпина Н. Л., Наюнова С. И. 52

Случайные находки при скрининге рака легкого методом низкодозной компьютерной томографии

Николаев А. Е., Гомболевский В. А., Гончар А. П., Шапиев А. Н., Лайпан А. Ш., Морозов С. П. 60

ОБЗОРЫ

Влияние пиридоксина и препаратов гидрозида изоникотиновой кислоты на нервную систему при лечении туберкулеза

Тюльнова Т. Е. 69

Перспективы применения таргетной химиотерапии деламанидом в схемах лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Успехи, возможности или неопределенность?

Наумов А. Г., Павлунин А. В. 74

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 96

11
2018

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiologists' Society, Moscow,
Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiologists' Society, Moscow,
Russia

Sergey E. BORISOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Municipal Scientific Practical
Center for Tuberculosis Control by Moscow Health Department, Moscow, Russia

Nikolay I. BRIKO

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vasily V. VLASOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Higher School of Economics, Moscow,
Russia

Leonid I. DVORETSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir A. KRASNOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professional Development Institute
of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Tuberculosis Research Institute,
Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mario RAVIGLIONE

Director of the Global TB Programme at the World Health Organization (WHO),
Geneva, Switzerland

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthysiology, Minsk, Belarus

Sergey S. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
Moscow, Russia

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute,
St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Gennady L. GUREVICH

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical
Center of Pulmonology and Phthysiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized
Scientific Practical Medical Center of Phthysiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthisiopulmonology Research
Institute, Yekaterinburg, Russia

HISTORY OF PHTHIOLOGY

Centenary anniversary of the first tuberculosis research institute in Russia <i>T. S. Radina</i>	8
---	---

ORIGINAL ARTICLES

The gender and age structure of the incidence of tuberculosis (various localizations) in the Russian Federation: changes over the XXIth century <i>Galkin V.B., Mushkin A.Yu., Muraviev A.N., Serdobintsev M.S., Belilovsky E.M., Sinitsyn M.V.</i>	17
Assessment of effectiveness of the empiric treatment regimen in tuberculosis patients suspected with multiple drug resistance in the Russian Federation <i>Sterlikov S. A., Samoylova A. G., Testov V. V., Glebov K. A., Vasilyeva I. A.</i>	28
Changes in ventilatory and gas exchange pulmonary functions when the endobronchial valve block is effectively implanted to those with destructive pulmonary tuberculosis <i>Popova L.A., Shergina E.A., Bagdasaryan T.R., Chernykh N.A., Sidorova N.F., Lovacheva O.V.</i>	35
Impact of labor migration on tuberculosis situation in the Kaluga Region <i>Lapshina I.S., Marapov D.I., Kostromtsov S.V., Myakisheva T.V., Salikhov B.U.</i>	45
Effectiveness of tuberculosis treatment in the pregnant tuberculosis patients versus those nonpregnant <i>Nesterenko A.V., Zimina V.N., Beloborodova E.N., Karpina N.L., Kayukova S.I.</i>	52
Incidental findings during lung cancer screening by low-dose computed tomography <i>Nikolaev A.E., Gombolevskiy V.A., Gonchar A.P., Shapiey A.N., Laypan A.Sh., Morozov S.P.</i>	60

REVIEWS

Effect of pyridoxine and isonicotinic acid hydrazide on the nervous system during tuberculosis treatment <i>Tyulkova T.E.</i>	69
Perspectives of targeted chemotherapy with delamanid in the treatment regimens of those with multiple/extensive drug resistant tuberculosis. A success, chance or uncertainty? <i>Naumov A.G., Pavlunin A.V.</i>	74



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

28-30 ноября 2018 года в Москве пройдет Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза и инфекционных заболеваний», посвященная памяти академика М. И. Перельмана и 100-летию первого научно-исследовательского института туберкулеза в России. Именно 30 ноября 1918 г. на первой конференции врачей было единогласно принято решение ходатайствовать перед коллегией Мосздравотдела о присвоении новому больничному учреждению наименования «Московский туберкулезный институт». Это был первый научно-исследовательский институт медицинского профиля в России.

100 лет своего существования Институт посвятил борьбе с одним из самых распространенных и опасных заболеваний в мире. Каждая научная удача и правильное организационное решение приближали желаемый результат – контроль за туберкулезом в стране, возможность его излечения. История Института, ставшего в этом году ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, продолжается. Сделано много, но предстоит еще больше – показать пример успешной борьбы с туберкулезом всему мировому сообществу. Такую амбициозную задачу перед нами ставит Министерство здравоохранения РФ, на ее достижение и нацелены все наши усилия.

Дорогие коллеги и все, чей профессиональный путь связан с легендарным институтом!

Поздравляю всех вас со 100-летним юбилеем первого в стране научно-исследовательского института туберкулеза! Ваше ежедневное служение спасает сотни жизней, а умелые руки и добрые сердца возвращают людям здоровье. Примите самые теплые слова благодарности за этот нелегкий труд и колоссальное терпение. Желаю крепкого здоровья, благополучия и успешной работы на благо здоровья россиян и всех нуждающихся в нашей профессиональной помощи.

*Главный редактор журнала
«Туберкулез и болезни легких»,
директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России,
главный внештатный специалист-фтизиатр Минздрава России
профессор И. А. Васильева*



IV

ЦЕРЕМОНИЯ

вручения премии

им. М. И. Перельмана

29 ноября 2018 г.

**ТУБЕРКУЛЁЗ
И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ**
ежемесячный научно-практический журнал



Ресторан «Соколиная охота»

Москва, проезд Сокольнического круга, д. 11

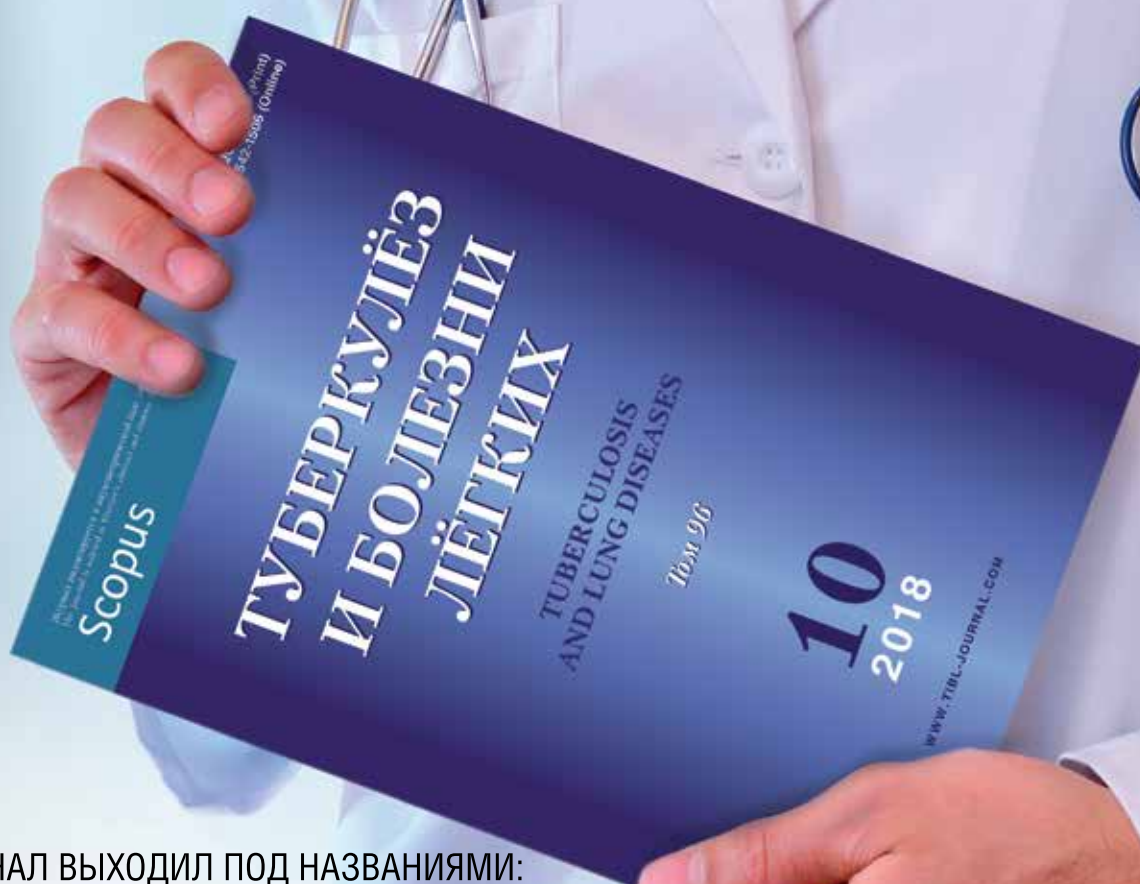
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 Г.

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

ВЕКОВОЙ ЮБИЛЕЙ ПЕРВОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ТУБЕРКУЛЕЗА В РОССИИ

Т. С. РАДИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва, Россия

CENTENARY ANNIVERSARY OF THE FIRST TUBERCULOSIS RESEARCH INSTITUTE IN RUSSIA

T. S. RADINA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

В августе 1918 г. руководивший первым специализированным отделением для легочных больных Старо-Екатерининской больницы (ныне Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского – МОНИКИ) д-р А. И. Лапшин и его помощник д-р С. М. Швайцар подали заявление в комиссию Мосздравотдела о необходимости организации специальной больницы или института для чахоточных больных. Тогда, в условиях Гражданской войны, разрухи, голода, все болезни легких ассоциировались с туберкулезом и борьба с туберкулезом как социальным заболеванием была объявлена государственной задачей. При содействии наркома здравоохранения Н. А. Семашко в Москве была организована специальная больница на 300 коек для больных туберкулезом, получившая вскоре официальное название «Московский туберкулезный институт».

Главным врачом по конкурсу был избран и утвержден коллегией Мосздравотдела один из инициаторов и организаторов больницы – профессор Лапшин Александр Иванович, закончивший в 1891 г. медицинский факультет Московского университета.

Немногочисленный в то время персонал был представлен врачами разных специальностей, что определило в дальнейшем многопрофильный статус института.

Сначала институт располагался на Гороховской улице в бывшем военном госпитале, а осенью 1920 г. переехал на ул. Новая Божедомка, дом 4 – ныне улица Достоевского – в здание бывшего дворянского женского Александровского института (рис. 1). Вокруг здания был обширный парк – остаток Марьиной рощи.

Основатели института были высокообразованными людьми и понимали значение книги и информации для врача, и уже в январе 1919 г., то есть буквально через месяц после создания института, стала собираться медицинская библиотека. Основной фонд библиотеки послужили 150 экземпля-

ров книг, журналов, диссертаций, переданных в дар библиотеке основателями института. Небольшое количество книг и журналов было приобретено на средства врачей института.

«Московский туберкулезный институт» с момента создания становится центром научно-исследовательской, организационно-методической и педагогической работы по фтизиатрии.

За вековой период своей деятельности институт пережил несколько этапов организационного развития. При этом каждому этапу соответствовало новое название института:

1918 г. – «Московский туберкулезный институт»,
1923 г. – «Первый советский туберкулезный институт» Мосздравотдела,

1928 г. – «Институт социальных болезней»,
1930 г. – «Московский областной туберкулезный институт»,

1936 г. – «Московский областной научно-исследовательский туберкулезный институт» Мособлздравотдела,

1956 г. – «Московский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава РСФСР,

1984 г. – «Российский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава РСФСР,

1998 г. – «Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова» Минздрава России,

2011 г. – «Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

За каждым названием стояли новые задачи, новые подходы и пути их решения, что не меняло основной цели – сочетание научных изысканий и их практическое внедрение.

Директорами института были: А. И. Лапшин, С. В. Мещеряков, В. С. Хольцман, Н. Н. Гринчар, Е. Н. Зорин, Ф. В. Шебанов, Н. П. Гурский,



Шебанов Ф. В.
Shebanov F.V.



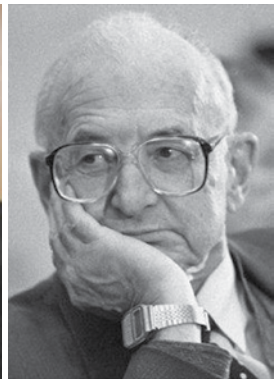
Мочалова Т. П.
Mochalova T.P.



Бондарев И. М.
Bondarev I.M.



Приймак А. А.
Priymak A. A.



Перельман М. И.
Perelman M.I.



Участники декадника по мочеполовому туберкулезу. ГНИИ туберкулеза. Октябрь 1963 г.
Participants of the Decade devoted to urogenital tuberculosis. State Tuberculosis Research Institute. October, 1963



Коллектив НМИЦ ФПИ Минздрава России, 2018 г.
The team of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Russian Ministry of Health, 2018



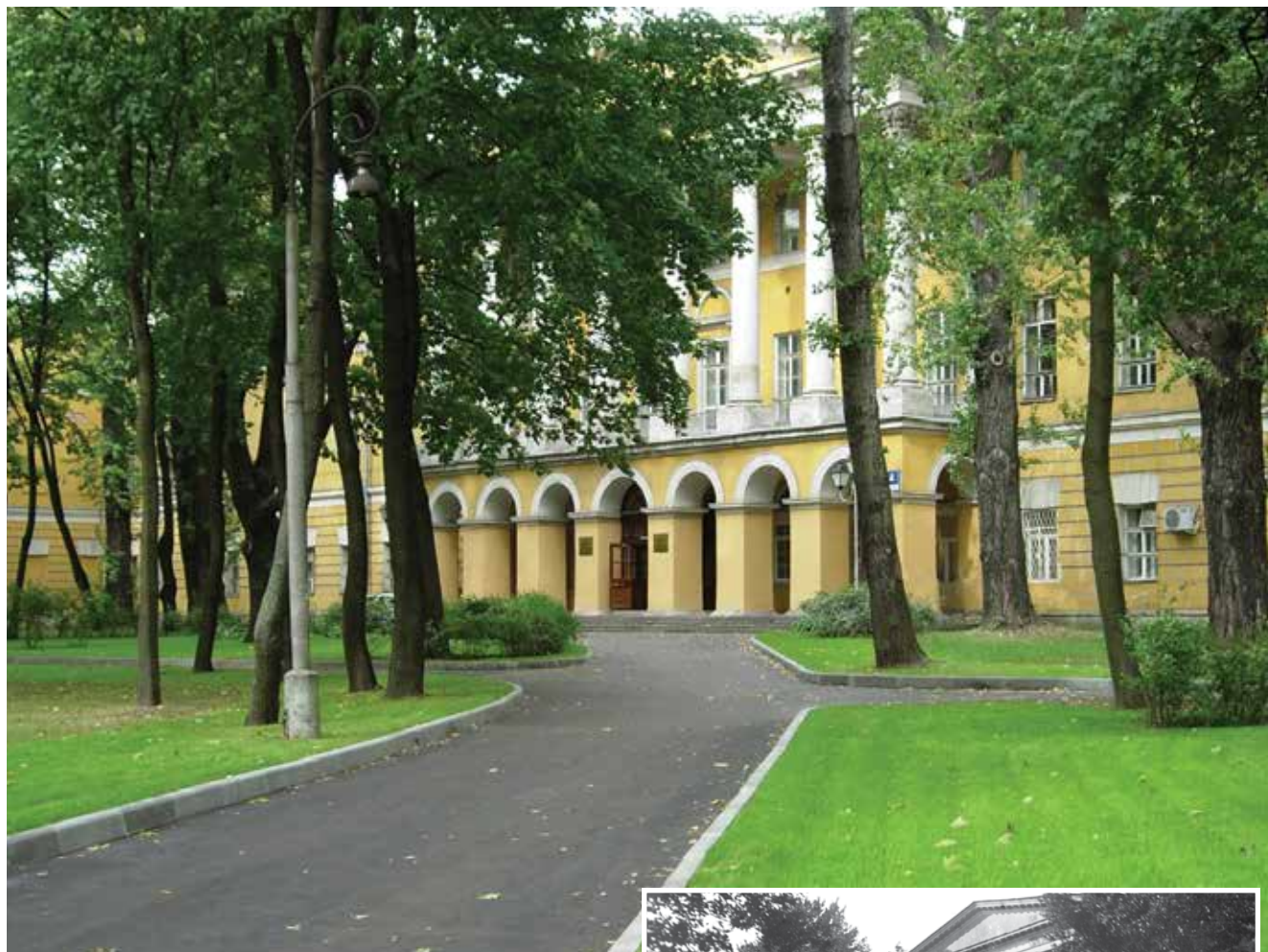
*Хирургический корпус в 1942 и 2018 гг.
Surgical corps in 1942 and 2018*

С. А. Чесноков, В. Ф. Чернышев, Т. П. Мочалова, И. М. Бондарев, А. А. Приймак, М. И. Перельман, Б. М. Малиев, С. В. Смердин.

В 2017 г. сформирован ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России путем выделения Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии и Университетской клинической больницы фтизиопульмонологии из состава ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и присоединения ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, который стал его филиалом. Свою уставную деятельность ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России начал с 01.01.2018 г. под руководством доктора медицинских наук, профессора И. А. Васильевой.

С 20-х годов институт встал на путь исследовательской работы в области клиники туберкулеза и поэтому много внимания в тот период было уделено подготовке врачей-фтизиатров, которых до этого фактически не было. Были организованы курсы по туберкулезу для молодых врачей преимущественно из числа терапевтов и педиатров; научные конференции проводятся почти ежемесячно с докладами по различным направлениям деятельности института; еженедельные семинары с обязательной демонстрацией больных. В сборнике «Туберкулез» публикуется первая научная статья института «Туберкулез верхних дыхательных путей по данным Московского туберкулезного института», автор – заведующий ларингологическим отделением Д. Б. Бяло. В 1921 г. на базе института впервые в стране открывается кафедра туберкулеза при первом медицинском техникуме, которую возглавил А. И. Лапшин.



*Терапевтический корпус в 1942 и 2018 гг.
Therapeutic corps in 1942 and 2018*

К началу второго пятилетия своего существования институт становится полноценным научно-практическим и научно-исследовательским учреждением. Были организованы и укомплектованы кадрами клинические отделения: терапевтическое, хирургическое, ларингологическое (туберкулеза верхних дыхательных путей), патолого-анатомическое, микробиологическое, биохимическое, диспансерное, стоматологическое, экспериментальной патологии и терапии, по изучению туберкулеза как профессионального заболевания. Работали физиотерапевтический и неврологический кабинеты.

В 1927 г. произошло значительное расширение материальной базы института. Ему было передано находившееся по соседству историческое здание закрывшейся больницы им. Достоевского – ранее Мариинская больница для бедных, построенная в 1805-1806 гг. по проекту архитектора Ж. Жильярди (рис. 2). В фонд научной библиотеки института переданы уникальные издания Мариинской больницы. Среди них: «Историческая записка о Московской Мариинской больнице для бедных», «Исторический очерк, составленный к столетию Московской



Мариинской больницы для бедных (1806-1906)». В Мариинской больнице в течение ряда лет работал в качестве штаб-лекаря отец великого русского писателя Ф. М. Достоевского. Квартира, в которой жила семья будущего писателя с 1821 по 1837 г., сохраняется как музей.

В первое десятилетие разрабатывались организационные формы борьбы с туберкулезом: раннее выявление заболевания, диспансерное наблюдение заболевших, туберкулез у детей, эпидемический процесс при туберкулезе. Была разработана научно обоснованная система организации противотуберкулезной помощи, в основе которой лежит диспансеризация населения (С. М. Швайцар), статистический анализ клинических материалов

(П. А. Кувшинников). Эти приоритетные направления постоянно совершенствовались, но не потеряли своей актуальности и через 100 минувших лет.

С первых лет существования института велась разнонаправленная клиническая работа (изначально коечный фонд составлял 550 единиц), в кабинетах, лабораториях, операционных выполнялись прикладные и фундаментальные научные и клинические исследования, многие из которых были новаторскими: операции пережигания плевральных спаек, показания к искусственному пневмотораксу, предложены охранительные режимы при легочном туберкулезе, оказывающие благоприятное влияние на течение болезни, разработаны и обоснованы нормы питания больных туберкулезом, изучались вопросы резистентности человеческого организма к возбудителю туберкулеза, разработаны и внедрены методы получения чистых культур микобактерий туберкулеза, изучалась морфология различных форм туберкулеза, разработаны и внедрены хирургические методы лечения внелегочного туберкулеза, разработана классификация костно-суставного туберкулеза и т. д. (К. Д. Есипов, Д. А. Карпинский, И. С. Собельман, Л. М. Модель, Н. А. Шмелев, М. В. Триус, А. Клебанов и др.). Эти исследования создали фундамент для рациональной диагностики и лечения больных туберкулезом, лучшие из них, благодаря усовершенствованию, перешли в разряд постоянной практики не только в институте, но и на территории всей страны.

Первые диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук среди сотрудников института были защищены в 1935 г.: А. Н. Вознесенским «Туберкулез (волчанка) верхних дыхательных путей» и В. А. Чукановым «Бронхоэктазии».

В годы Великой Отечественной войны институт не прекращал работы и на его базе размещался эвакогоспиталь. Несмотря на трудности военного времени, проводились научные заседания для всех врачей института и эвакогоспиталя. После окончания войны институт продолжил свою деятельность в качестве «Московского областного научно-исследовательского туберкулезного института» Мособлздраотдела. Из сравнительно небольшого научно-практического учреждения он вырос в мощный научно-исследовательский центр, возможности которого превышали масштаб Московской области, и он был в 1956 г. передан в ведение Минздрава РСФСР и переименован в «Московский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава РСФСР.

В 1961 г. институт стал головным учреждением по проблеме «Туберкулез» в Российской Федерации. В его задачи входили: организация и координация научно-исследовательской работы в однопрофильных институтах и на кафедрах медицинских академий, университетов и вузов России, курация организации фтизиатрической помощи в регионах Российской Федерации.

Ряд направлений работы института уже имел всесоюзное значение: фтизиоларингология, терапия, стоматология, организация и методика борьбы с туберкулезом.

Бронхоларингологическое отделение, в котором проводились фундаментальные исследования, явилось основополагающим для всей отечественной фтизиоларингологии. Впервые была создана классификация туберкулеза верхних дыхательных путей, разработаны эндоскопические методы обследования больных туберкулезом, изучены особенности ототоксического действия антибиотиков у больных туберкулезом, а также профилактика, диагностика и терапия этого осложнения.

Новое направление работы института появилось вместе с началом клинического использования противотуберкулезных препаратов: стрептомицина, фтивазида, ПАСКа, внедрением в практику рациональных схем и способов их введения. Предложены новые показания к коллапсотерапии, коллапсохирургии, внедрена и совершенствовалась резекционная хирургия легких, разработаны оригинальные операции на суставах, позвоночнике, почках. В этот период впервые в стране был предложен новый метод лечения больных туберкулезом менингитом без субарахноидальных введений стрептомицина (И. Э. Соркин), обоснованы принципы определения сроков клинического излечения легочного туберкулеза у больных пожилого возраста (В. С. Гавриленко), проведено многоаспектное изучение фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (Е. Ф. Тарасова).

В Московском НИИ туберкулеза были экспериментально разработаны клинические методы краткосрочной интенсивной химиотерапии туберкулеза. Их основой являлись: метод предельных концентраций препаратов, метод индивидуальных максимально переносимых доз (И. М. Бондарев).

С начала 70-х годов в клинике много внимания уделялось изучению возможностей новых тогда препаратов (этамбутол, рифампицин, пипразинамид), использование которых в сочетании с изониазидом существенно повышало эффективность лечения больных туберкулезом. Все дальнейшие годы изучения новых препаратов, используемых для лечения туберкулеза, являются приоритетными в работе института.

Были разработаны высокоэффективные и щадящие режимы с индивидуализацией терапевтической тактики и акцентом на профилактике и лечении мультирезистентного туберкулеза (Г. Б. Соколова).

Было обосновано применение патогенетических средств в комплексе с этиотропной терапией при лечении больных деструктивным туберкулезом легких (И. Г. Гурьева, Е. В. Старостенко).

Основы профилактического лечения туберкулезной инфекции у детей и подростков были заложены выдающимся ученым в области фтизиопедиатрии, профессором Л. В. Лебедевой.

Долгие годы Институт являлся единственным учреждением в России, где оказывалась лечебная помощь при всех локализациях туберкулеза. Также на базе отделений функционировали центры по пульмонологии, саркоидозу, туберкулезу глаз, осложнений вакцинации БЦЖ; успешно работал Республиканский центр по доклиническому изучению новых лекарственных препаратов и клинической фармакологии противотуберкулезных средств, который являлся клинической базой Государственного фармакологического комитета.

В последние годы в научном плане сотрудники Института разрабатывали приоритетные вопросы, направленные на стабилизацию и улучшение эпидемической обстановки:

- на основе многофакторного анализа эпидемической ситуации по туберкулезу с включением социально-экономических, организационных, территориальных и других факторов была модернизирована система организации противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации (акад. М. И. Перельман, проф. М. В. Шилова);

- на цифровом микродозовом рентгеновском аппарате высокого разрешения АМЦР-1 определены возможности раннего выявления туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких (А. Н. Черный);

- разработаны методы радикальной резекции позвонков при ограниченных и распространенных формах туберкулезного спондилита с внеочаговой фиксацией позвоночника аппаратом Бызова – Лаврова с использованием имплантатов из биосовместимых полимеров с нанесенными на их поверхность противотуберкулезными препаратами;

- разработаны методы лечения больных саркоидозом и сопутствующей неспецифической патологией органов дыхания.

В последние годы в научном плане сотрудники Института разрабатывали приоритетные вопросы, направленные на стабилизацию и улучшение эпидемической обстановки: на основе многофакторного анализа эпидемической ситуации по туберкулезу с включением социально-экономических, организационных, территориальных и других факторов была модернизирована система организации противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации (акад. М. И. Перельман, проф. М. В. Шилова); на цифровом микродозовом рентгеновском аппарате высокого разрешения АМЦР-1 определены возможности раннего выявления туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких (А. Н. Черный); разработаны методы радикальной резекции позвонков при ограниченных и распространенных формах туберкулезного спондилита с внеочаговой фиксацией позвоночника аппаратом Бызова – Лаврова с использованием имплантатов из биосовместимых полимеров с нанесенными на их поверхность противотуберкулезными препаратами; разработаны

методы лечения больных саркоидозом и с сопутствующей неспецифической патологией органов дыхания.

Изучены и внедрены новейшие методы экспресс-диагностики лекарственной устойчивости/чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам молекулярно-генетическими методами (ПЦР, ПЦР в реальном времени, на основе определения минимальных ингибирующих концентраций к антибиотикам широкого спектра действия).

Изучены безопасность и эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного (препарата диаскинтест) для определения активной туберкулезной инфекции у детей и подростков; кожная проба внедрена в практику здравоохранения для скрининга туберкулеза у детей. Изучены особенности течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, разработаны критерии назначения противотуберкулезного превентивного лечения с учетом стадии ВИЧ-инфекции и иммунодефицита. Продолжаются разработка и внедрение ускоренного и экономичного фенотипического метода определения лекарственной чувствительности клинических штаммов микобактерий туберкулеза к широкому спектру противотуберкулезных препаратов на основе применения литического микобактериофага, методов получения генно-инженерных продуктов, используемых в качестве специфических антигенов для скрининга туберкулезной инфекции и дифференцирования активной и латентной туберкулезной инфекции. На основе изучения новых противотуберкулезных препаратов ведется разработка новых режимов химиотерапии с их включением, проводится оценка их безопасности в эксперименте.

Международная деятельность Института проводилась в тесном сотрудничестве с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и другими организациями по реализации международных проектов по борьбе с туберкулезом в России. На базе Института с 2005 г. работал Координационный офис ВОЗ под руководством М. И. Перельмана.

На базе Института работал ученый совет по защите кандидатских и докторских диссертаций по фтизиатрии и рентгенологии.

В Институте сформировались авторитетные научные школы по всем разделам фтизиатрии. В его стенах работали виднейшие ученые России – академики П. А. Кувшинников, А. И. Струков, Н. А. Шмелев, М. И. Перельман, чл.-корр. Ф. В. Шебанов, профессора В. С. Хольцман, К. Д. Есипов, К. В. Помельцов, Н. Н. Гринчар, И. И. Берлин, К. Д. Карпиловский, М. В. Триус, Л. М. Модель, И. Э. Соркин, Д. Д. Асеев, А. Н. Вознесенский, В. С. Гавриленко, Т. П. Мочалова, И. М. Бондарев, М. В. Шестерина, Е. Ф. Тарасова, А. Л. Кучеров, И. П. Соловьева, В. П. Стрельцов, Л. П. Рымко, А. И. Макинский, Ю. Я. Агапов, Е. Н. Станиславлева, И. П. Савоничева, Г. Б. Соколова, Р. П. Селицкая, А. А. Приймак.

Светлую память о них хранят их ученики и последователи, а их идеи воплощаются в жизнь.

Многие сотрудники, посвятившие свою жизнь фтизиатрии и десятки лет проработавшие в Институте, продолжают свою деятельность в стенах этого учреждения, теперь уже «Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава РФ или перешли на другую работу, возглавив учреждения, кафедры, отделения. Это профессора В. А. Аксенова, С. Е. Борисов, М. А. Владимирский, М. П. Грачева, В. Н. Лавров, Б. М. Малиев,

Ю. В. Михайлова, Е. В. Старостенко, В. С. Соколова, М. В. Шилова, доктора медицинских наук Е. М. Богородская, О. Г. Жученко, Н. И. Клевно, Я. В. Лазарева, Г. Н. Можоккина, кандидаты наук Р. Е. Береснева, Е. М. Белиловский, С. А. Попов.

В столетний юбилей Институт входит обновленным, получившим пополнение новыми кадрами, создаются современные лаборатории и отделения, комплектуются и модернизируются ранее работавшие. Коллектив начал новую эпоху научного и практического развития как всегда на передовом рубеже фтизиатрии и мировой науки.



АМИЗОЛИД

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ НОВОГО КЛАССА - ОКСАЗОЛИДИНОВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200, 300, 400, 600 мг
Раствор для инфузий 2 мг/мл 100, 200, 300 мл

- ▶ Обладает высокой активностью в отношении чувствительных и резистентных штаммов *M. tuberculosis*, и синегризом с существующими противотуберкулезными препаратами.
- ▶ Механизм действия отличается от механизмов действия противомикробных препаратов других классов, поэтому перекрестной резистентности не существует.
- ▶ Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно и происходит с частотой менее 1×10^{-9} - 1×10^{-11} .
- ▶ Дозировки 200, 300, 400 мг позволяют обеспечить наиболее точный подбор препарата пациентам и уменьшить стоимость курсовой дозы до 3-х раз.
- ▶ Применение линезолида в дополнение к стандартной туберкулезной терапии может повысить ее эффективность и сократить длительность.



8 800 100 15 50

www.pharmasyntez.com

ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

**ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ**

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**



Реклама

- ОКАЗЫВАЕТ СТРОГО ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА МБТ
- АКТИВИЗИРУЕТ ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ
- СОКРАЩАЕТ ВРЕМЯ ЗАЖИВИВЛЕНИЯ ОЧАГОВ ДЕСТРУКЦИИ В ЛЕГКИХ
- ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП

Перхлозон.рф



АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД

ФАРМАСИНТЕЗ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 614.2:616-002.5(470+571)

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-11-17-26

ПОЛОВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ДИНАМИКА В XXI В.

В. Б. ГАЛКИН¹, А. Ю. МУШКИН¹, А. Н. МУРАВЬЕВ¹, М. С. СЕРДОБИНЦЕВ¹, Е. М. БЕЛИЛОВСКИЙ², М. В. СИНИЦЫН²¹ФГБУ «СПбНИИФ» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия²ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Россия

Проведен анализ статистических показателей заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации за 2001-2016 гг. с акцентом на гендерные и возрастные особенности. Показано влияние ВИЧ-инфекции на уровень заболеваемости туберкулезом. Приведены и обобщены данные о внелегочных локализациях специфического процесса, дано описание сложностей их официальной регистрации, ограничивающих достоверность эпидемиологического анализа, и представлена расчетная картина заболеваемости.

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость, туберкулез внелегочных локализаций

Для цитирования: Галкин В. Б., Мушкин А. Ю., Муравьев А. Н., Сердобинцев М. С., Белиловский Е. М., Сеницын М. В. Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI в. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 17-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-17-26

THE GENDER AND AGE STRUCTURE OF THE INCIDENCE OF TUBERCULOSIS (VARIOUS LOCALIZATIONS) IN THE RUSSIAN FEDERATION: CHANGES OVER THE XXITH CENTURY

V. B. GALKIN¹, A. YU. MUSHKIN¹, A. N. MURAVIEV¹, M. S. SERDOBINTSEV¹, E. M. BELILOVSKY², M. V. SINITSYN²¹Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopolmonology, St. Petersburg, Russia²Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow Health Department, Moscow, Russia

The article describes the statistic rates reflecting the incidence of tuberculosis of various localizations in the Russian Federation during 2001-2016, putting special emphasis on gender and age. The authors demonstrate the impact of HIV infection on the level of tuberculosis incidence. The article also presents and summarizes data on extrapulmonary tuberculosis, describes the difficulties arising during notification of such cases and limiting the reliability of epidemiological analysis, and gives the estimated incidence.

Key words: tuberculosis, incidence, extrapulmonary tuberculosis

For citations: Galkin V.B., Mushkin A.Yu., Muraviev A.N., Serdobintsev M.S., Belilovsky E.M., Sinitsyn M.V. The gender and age structure of the incidence of tuberculosis (various localizations) in the Russian Federation: changes over the XXith century. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 11, P. 17-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-17-26

Пол и возраст впервые заболевших туберкулезом являются наиболее доступными качественными статистическими показателями, позволяющими оценить благополучие ситуации в регионе, прогнозировать ее изменение и оценивать динамику эпидемиологического процесса [1, 5, 6]. Так, высокий уровень заболеваемости лиц молодого возраста считается признаком эпидемического неблагополучия, а сравнительный и динамический анализ гендерных и возрастных трендов в различных клинических группах не только косвенно отражает тяжесть ситуации, но и позволяет эффективно планировать противотуберкулезные мероприятия. Существенно влияет на эти параметры и сопутствующая патология, прежде всего ВИЧ-инфекция, для наиболее тяжелых стадий которой туберкулез является одним из маркеров [3, 4].

Материалы и методы

По данным отчетной формы № 8 ФСН изучены показатели заболеваемости туберкулезом различных локализаций в целом по Российской Федерации за 2001-2016 гг. Расчет проведен с использова-

нием 10-летних возрастных интервалов начиная с 15-летнего возраста (в соответствии с возрастным ранжированием формы № 8) как в целом, так и раздельно для мужчин и женщин. Ежегодные показатели оценены на 100 тыс. среднегодового населения России, информация о котором получена из открытых демографических данных государственной статистики (<https://www.fedstat.ru>).

Для оценки влияния ВИЧ-инфекции на половозрастную структуру заболевших использовали данные системы мониторинга туберкулеза г. Москвы за 2017 г.

Результаты

Динамика заболеваемости туберкулезом органов дыхания (ТОД) и туберкулезом внелегочных локализаций (ТВЛ) в России в начале XXI в. заметно различалась (рис. 1). Заболеваемость ТОД характеризовалась незначительными колебаниями на уровне 78,9-83,7 на 100 тыс. населения до 2008 г. с последующим стойким снижением к 2016 г. до 51,6 на 100 тыс. В то же время на протяжении всего рассматриваемого периода показатели заболеваемости

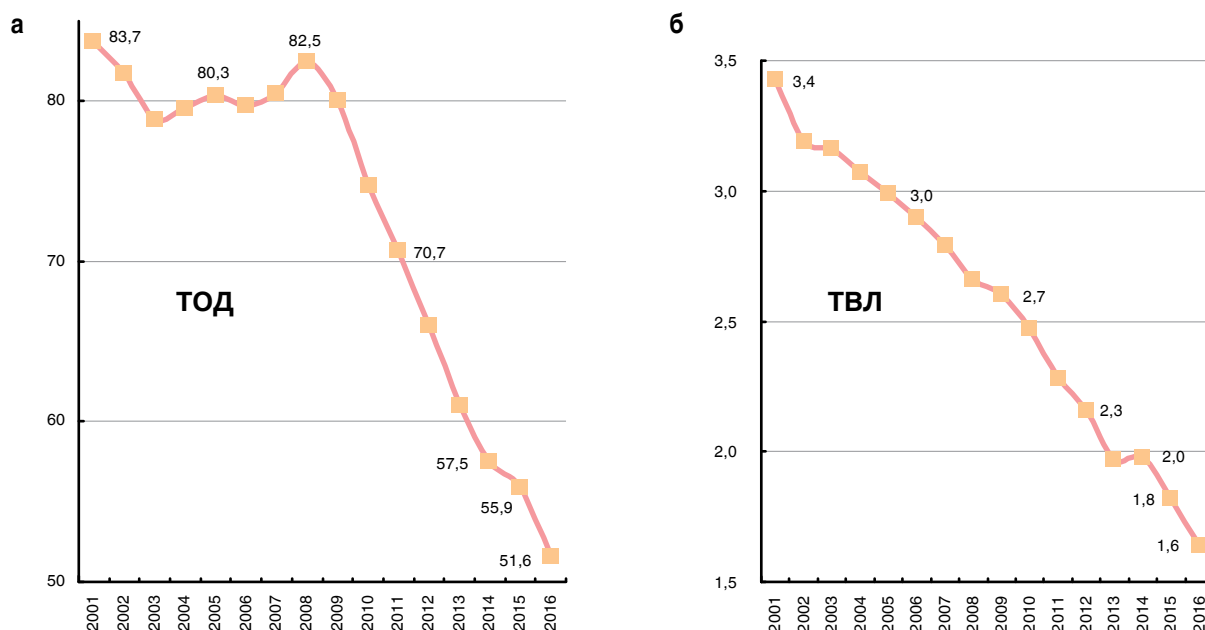


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом в 2001-2016 гг. (а) органов дыхания и (б) внелегочных локализаций (Россия, форма ФСН № 8, на 100 тыс. населения)

Fig. 1. The incidence of (a) respiratory tuberculosis and (b) extrapulmonary tuberculosis in 2001-2016 (Russia, FSN Form no. 8, per 100,000 pop.)

ТВЛ неуклонно снижались (суммарно более чем в 2 раза), составляя 3,4 в 2001 г. и 1,6 – в 2016 г.

При этом изменение числа впервые выявленных больных с разными внелегочными локализациями было различным: в наибольшей степени снижение коснулось мочевого туберкулеза (МПТ), включая туберкулез женских гениталий (ТЖГ), и туберкулеза периферических лимфатических уз-

лов (ТПЛУ), показатели которых снизились за анализируемый период соответственно в 3,2 и 2,1 раза (рис. 2). В значительно меньшей мере снижение затронуло костно-суставной туберкулез (КСТ): при максимуме 1 242 больных в 2009 г. число впервые зарегистрированных к 2016 г. снизилось на 29%, составив 888 случаев. При этом число случаев туберкулеза центральной нервной системы (ЦНС)

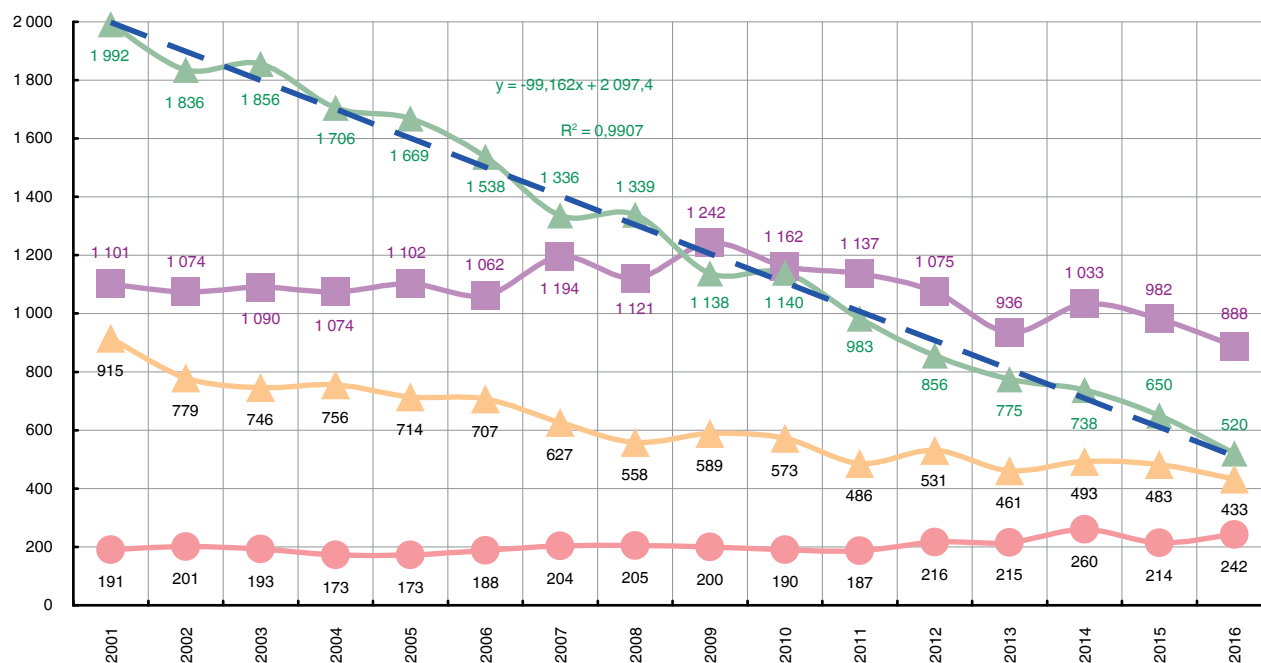


Рис. 2. Число зарегистрированных заболевших туберкулезом внелегочных локализаций в 2001-2016 гг. (Российская Федерация, форма ФСН № 8, на 100 тыс. населения)

Fig. 2. The number of registered cases of extrapulmonary tuberculosis in 2001-2016 (the Russian Federation, FSN Form no. 8, per 100,000 pop.)

после волнообразных колебаний в 2001-2011 гг. (173-205 случаев) выросло в последние 3 года до 214-260.

Максимальное значение заболеваемости ТОД в 2001 г. было в возрастной группе 25÷34 года (146,3 на 100 тыс.), при этом показатель у мужчин более чем в 3 раза превышал показатель у женщин (221,4 и 70,6 соответственно). Заболеваемость постепенно снижалась к группам 0÷14 лет (до 16,5) и 65 лет и старше (до 36,1) (рис. 3).

К 2008 г. пик показателя вырос до 150,3 (+2,7%), что, скорее всего, было обусловлено ростом заболеваемости женщин до 89,2 (+26,3%), отмеченного и в других возрастных группах (от +0,9% до +23,6%), за исключением младшей (0÷14 лет), где он снизился на 8,9%. При этом снижение заболеваемости мужчин по всем группам составило от 0,6 до 24,4%, в том числе в пиковой группе 25÷34 лет – на 4,3% (до 211,9).

С 2008 по 2016 г. показатель заболеваемости во всех группах снизился на 20,4-48,9%, в основном именно за счет мужчин. Причем к 2014 г., когда он составил 98,0 на 100 тыс. населения, общий пик заболеваемости сместился в возрастную группу 35÷44 лет, где у мужчин он составил 145,6 на 100 тыс., сохранившись при этом у женщин в прежнем возрастном периоде 25÷34 года (59,7). При этом общие показатели снижения заболеваемости среди женщин оказались менее выраженными, чем у мужчин.

С 2005 г. в форме ФСН № 8 данные по **большим ТОД** стали отдельно выделять группу **без поражения легких (так называемый ТОД внелегочных локализаций)**, численность которых составляет 6-7% от ТОД в целом. Эти локализации наиболее характерны для детей. На рис. 4 видно, что пик заболеваемости ТОД приходился на возраст 5÷6 лет и достигал максимума (20 случаев на 100 тыс. населения) вне зависимости от пола в 2005 г. В большинстве возрастных групп наблюдалось снижение показателя, при этом у детей в возрасте 7÷14 лет пик заболеваемости пришелся на 2011 г.

Наибольший интерес представляет возрастная группа 35÷44 лет, где динамика показателя заболеваемости практически отсутствовала, а среди мужчин даже несколько росла, что привело к формированию устойчивого пика.

Характерно, что похожая тенденция выявилась и при некоторых внелегочных (внеторакальных) локализациях. Заболеваемость ТВЛ (внеторакальный туберкулез) в отличие от ТОД в 2001 г. имела явно двугорбый характер с максимумами в возрастных группах 25÷34 (3,5 на 100 тыс.) и 55÷64 (4,7) лет с «седловиной» в возрастном периоде 35÷44 года (3,0). К 2016 г. показатель заболеваемости в «седловине» (35÷44 года) почти не изменился, составив 2,8 на 100 тыс. (-6,6%), а среди мужчин даже вырос до 3,8, однако в остальных группах его снижение на 41-78% привело к формированию однопиковой кривой, похожей на аналогичную при ТОД (рис. 5).

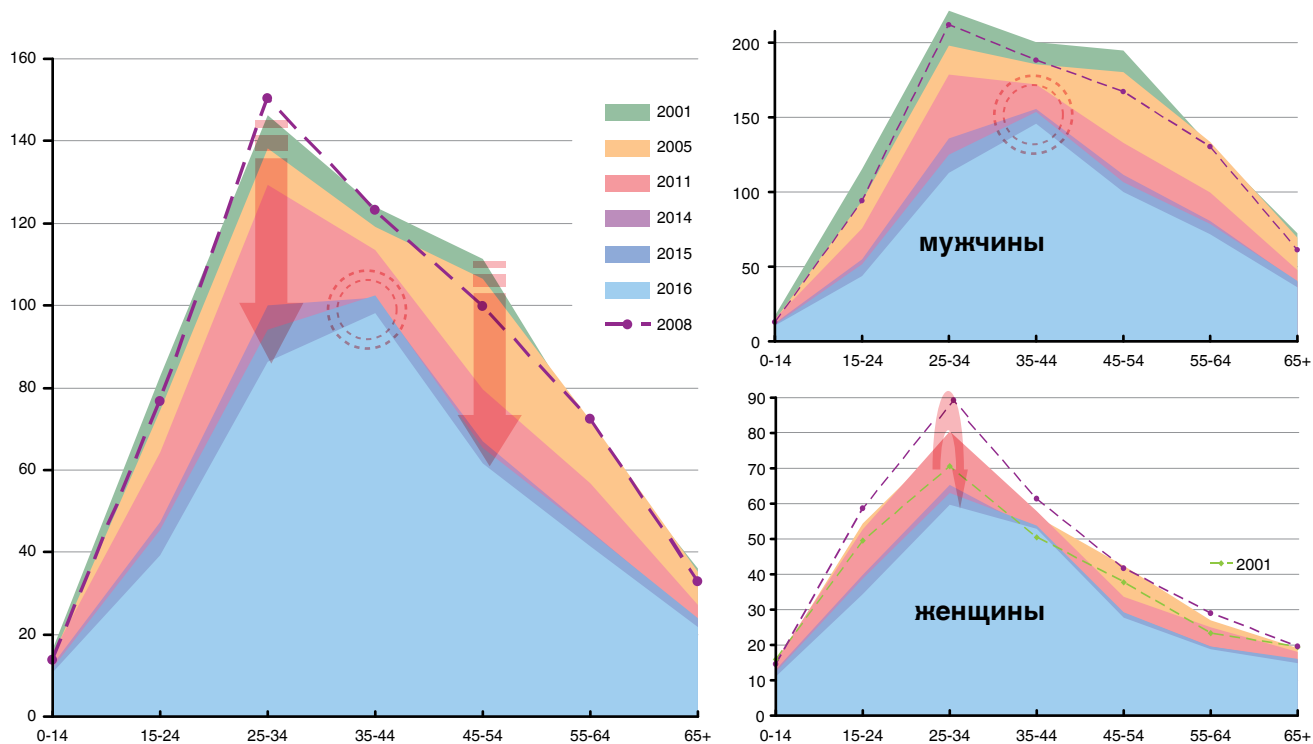


Рис. 3. Заболеваемость туберкулезом органов дыхания в возрастных и гендерных группах населения Российской Федерации (форма ФСН № 8, на 100 тыс. населения)

Fig. 3. The incidence of respiratory tuberculosis in the age and gender groups of the population of the Russian Federation (FSN Form no. 8, per 100,000 pop.)

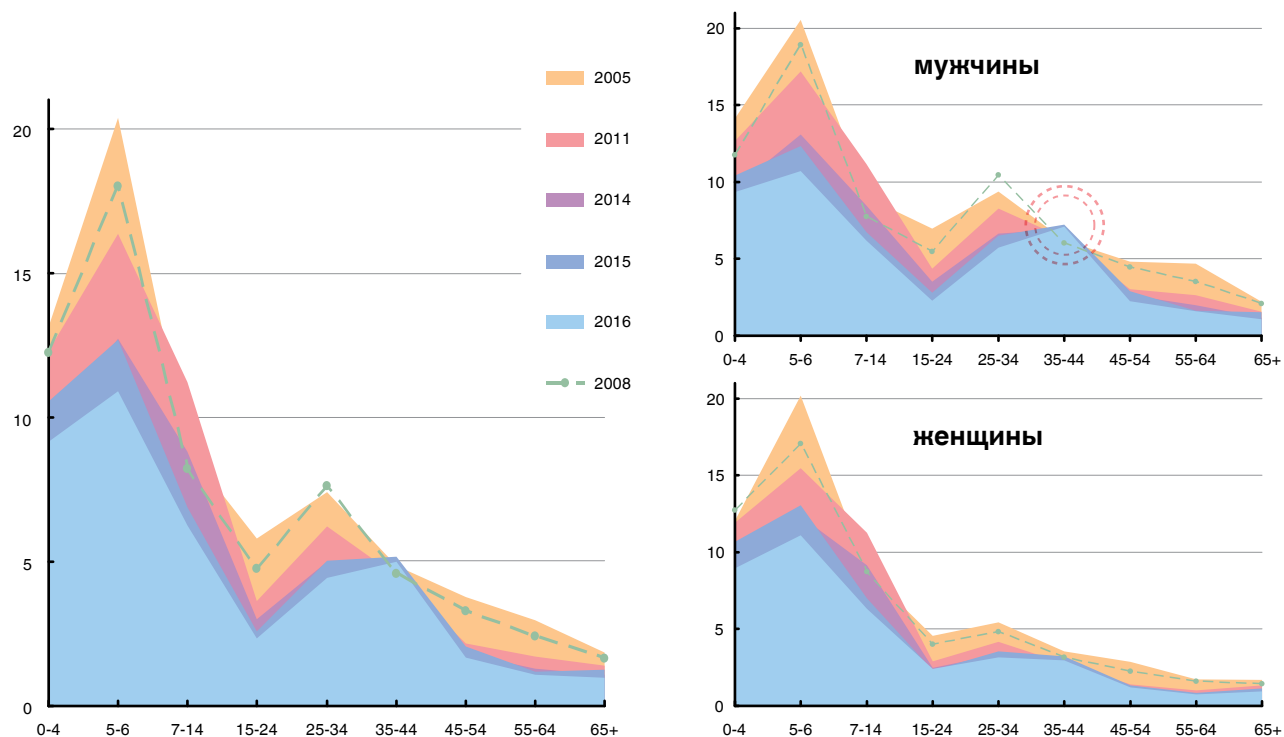


Рис. 4. Заболеваемость туберкулезом органов дыхания без поражения легких в различных возрастных и гендерных группах населения Российской Федерации (форма ФСН № 8, на 100 тыс. населения)

Fig. 4. The incidence of respiratory tuberculosis without pulmonary lesions in the age and gender groups of the population of the Russian Federation (FSN Form no. 8, per 100,000 pop.)

Снижение заболеваемости ТВЛ среди женщин в большей или меньшей степени проявилось во всех возрастных группах, при этом «младший» пик, соответствующий 25÷34 годам, остался доминирующим, несмотря на более чем двукратное снижение с 5,0 (2001) до 2,3 (2016) на 100 тыс. От «старшего» возрастного пика, соответствовавшего 4,6 на 100 тыс. в 2001 г. для пациентов 55÷64 лет, к 2016 г. осталось плато на уровне 1,3-1,5 на 100 тыс., формирующееся уже в возрасте 45 лет. При этом у мужчин бывший «младший» пик заболеваемости ТВЛ в возрасте 15÷24 года практически исчез, снизившись с 3,8 до 0,7 на 100 тыс., а второй пик (5,0 в 2001 г.), как и у женщин, превратился в аналогичное плато на уровне 1,9-2,2 на 100 тыс.

Наиболее выраженные гендерные различия динамики заболеваемости ТВЛ оказались в средних возрастных группах. Причем в возрастной группе 25÷34 лет после некоторого роста в 2001-2011 гг. (2,7-3,2 на 100 тыс.) к 2016 г. показатель снизился до 2,3, в то время как в группе 35÷44 лет он вырос с 2,8 до 3,8, что привело к формированию зависимости, схожей с ТОД. При этом в старших возрастных группах различия между ТОД и ТВЛ сохранились.

Анализ половозрастных особенностей структуры разных локализаций внелегочного туберкулеза выявил определенные особенности.

МТБ (без ТЖГ) в 2001 г. имел небольшой пик в возрасте 15÷24 лет (0,9) и максимальный – в 55÷64 года (1,9). В этих группах существенный

темп снижения заболеваемости привел к выравниванию показателя к 2016 г. до формы пологого подъема с незначительными минимальными (0,1 в возрасте до 24 лет) и максимальными (до 0,4 в возрасте старше 54 лет) показателями (рис. 6). При этом динамика показателя и форма повозрастной кривой не имеют существенных гендерных отличий: заболеваемость МПТ у мужчин осталась практически по всем группам выше, чем у женщин, достигая максимума (0,7 на 100 тыс.) в старшей возрастной группе (65 лет и старше), где этот показатель более чем в 2 раза превышает показатель у женщин (0,3).

Заболеваемость ТЖГ на протяжении всех лет имеет вид колокола с максимумом в 25÷34 года, на долю которого приходится от 50 до 60% заболевших, при этом пик снизился за период анализа более чем в 3 раза – с 2,8 (2001 г.) до 0,8 (2016 г.) на 100 тыс.

Динамика заболеваемости ТБ костей и суставов в 2001 г. имела вид кривой с выраженным пиком в возрастной группе 55÷64 года (1,2 на 100 тыс.), достигшим максимума к 2005 г. (1,5 на 100 тыс.), в последующем сначала плавно (до 1,3 в 2011 г.), а затем резко снизившимся (до 0,7 в 2016 г.). При этом в возрастных группах старше 45 лет сформировалась плато на уровне 0,7-0,8 на 100 тыс. (при почти двукратных различиях показателя среди мужчин и женщин: 1,0-1,1 и 0,5-0,6 соответственно (рис. 7).

На фоне снижения общей заболеваемости КСТ в старших возрастных группах новый пик заболеваемости

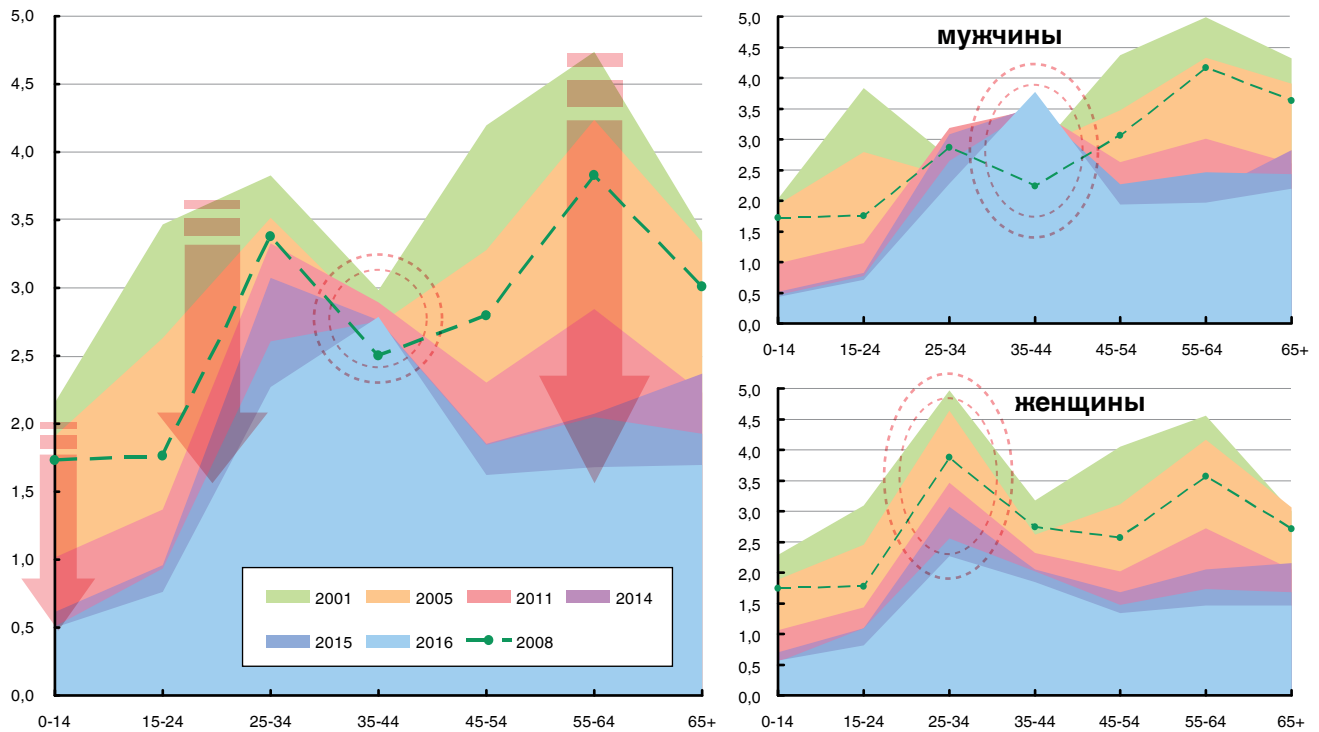


Рис. 5. Заболеваемость внелегочным туберкулезом в возрастных и гендерных группах населения Российской Федерации (форма ФСН № 8, на 100 тыс. населения)

Fig. 5. The incidence of extrapulmonary tuberculosis in the age and gender groups of the population of the Russian Federation (FSN Form no. 8, per 100,000 pop.)

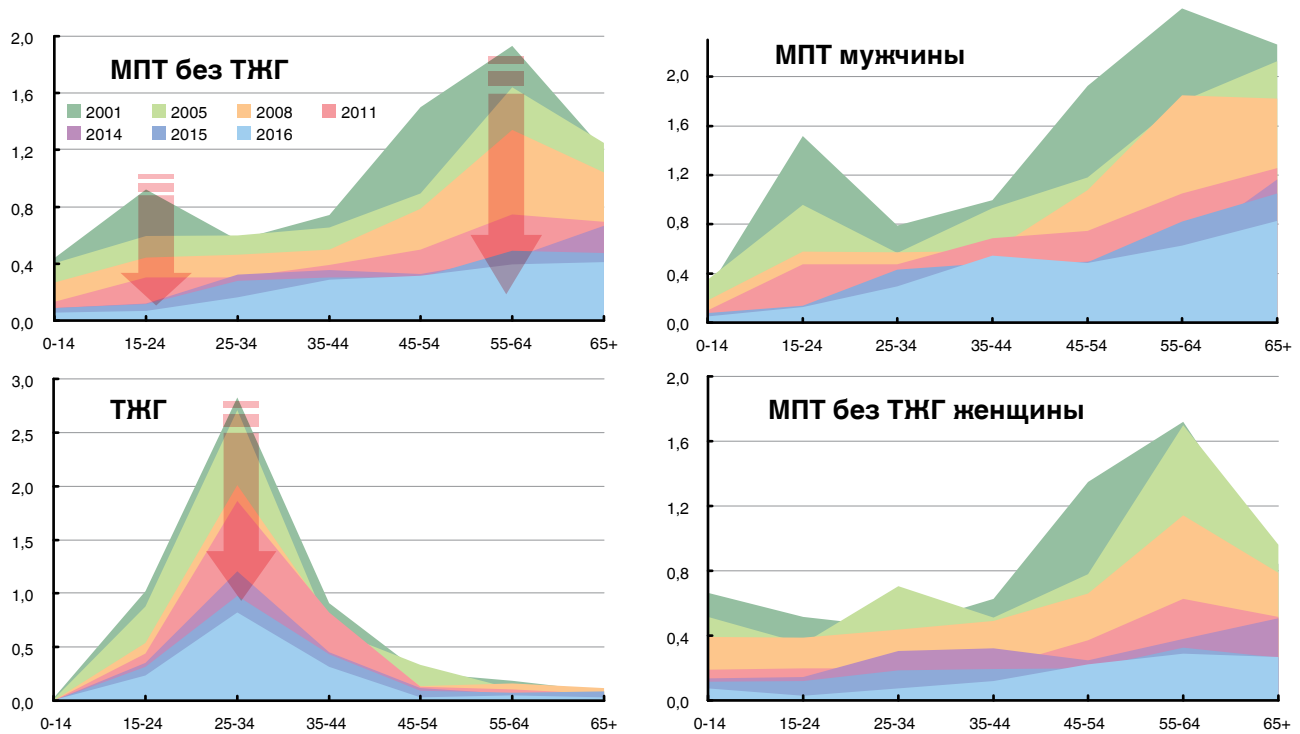


Рис. 6. Заболеваемость мочеполовым туберкулезом в возрастных и гендерных группах населения Российской Федерации (форма ФСН № 8, на 100 тыс. населения)

Fig. 6. The incidence of urogenital tuberculosis in the age and gender groups of the population of the Russian Federation (FSN Form no. 8, per 100,000 pop.)

мости после 2011 г. образовался в группе 35÷44 лет, составивший 1,1-1,2 на 100 тыс., причем именно за

счет мужчин (рост до 1,7-1,8 в последние 3 года) (рис. 7). Среди женщин рост показателя в возраст-

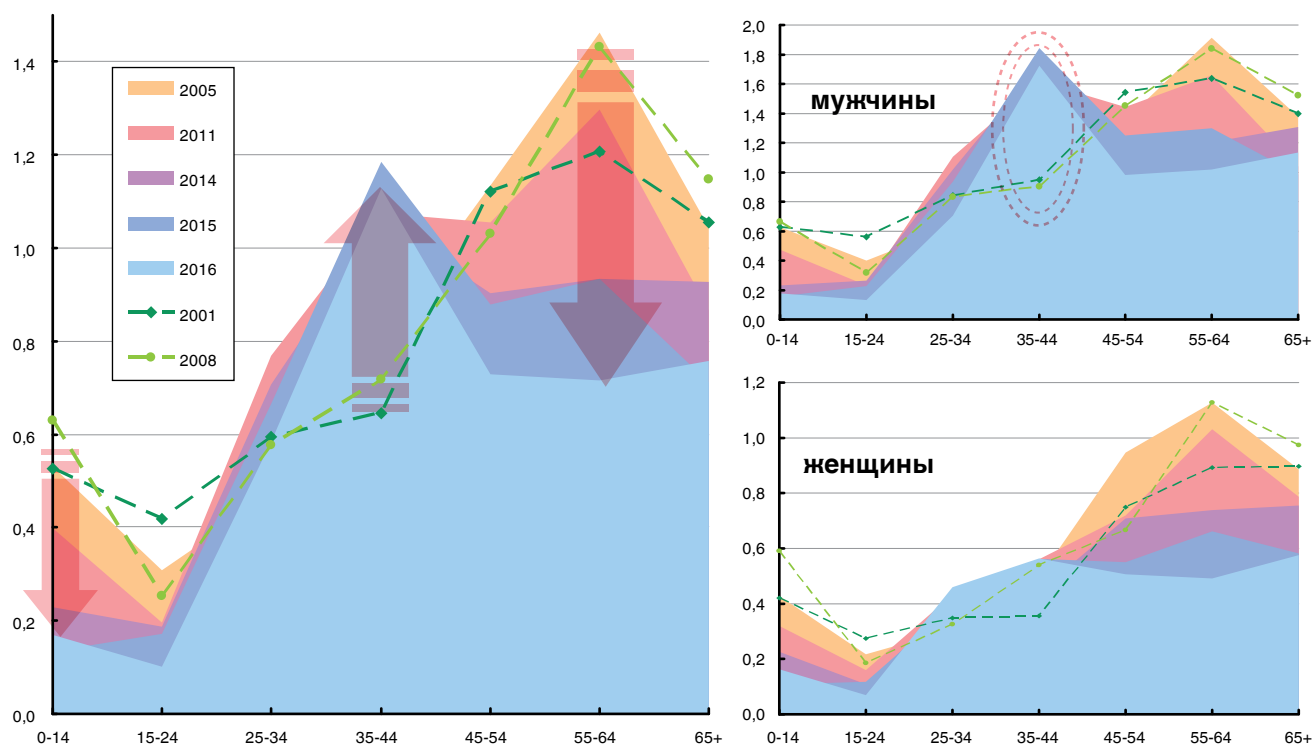


Рис. 7. Заболеваемость туберкулезом костей и суставов в возрастных и гендерных группах населения Российской Федерации (форма ФСН № 8, на 100 тыс. населения)

Fig. 7. The incidence of bone and joint tuberculosis in the age and gender groups of the population of the Russian Federation (FSN Form no. 8, per 100,000 pop.)

ных группах 25÷44 года оказался весьма умеренным (с 0,3-0,4 до 0,5-0,6) с выравниванием кривой в более старших группах практически на этом же уровне.

Нельзя не отметить небольшой пик заболеваемости КСТ в детском возрасте (0,6-0,7 в 2001-2010 гг.), снизившийся до 0,2 к 2014-2016 гг. Наиболее высокой оказалась заболеваемость детей в возрасте до 4 лет, составившая 1,5 в 2005 г., 0,8 в 2011 г. и 0,3 на 100 тыс. в 2014-2016 гг. Также снизился показатель и в юношеской группе (15-24 года) с 0,6 до 0,1.

Заболеваемость ТПЛУ в 2001 г. была максимальной у пациентов до 25 лет и старше 44 лет (0,7-0,9 и 0,6-0,7 соответственно). Резкое снижение показателя до 0,2-0,3 к 2016 г. при незначительном его уменьшении у пациентов 25÷44 лет (0,5-0,6) привело форму возрастного распределения также к одnogорбому виду (рис. 8).

Интересно, что смещение пика заболеваемости с 15÷24 лет (2001 г.) на 35÷44 года произошло именно за счет мужчин. У женщин – снижение заболеваемости в старших возрастных группах с выравниванием показателя уже начиная с 25 лет.

Кривая возрастной заболеваемости туберкулезом ЦНС в 2001 г. имела вид пологой кривой со снижением в сторону старших возрастных групп (от 0,2 в возрасте до 34 лет до 0,03 в возрасте 65 лет и старше). К 2016 г. рост показателя в группе пациентов 25÷44 лет привел к образованию «одnogорбой» кривой, не имеющей существенных гендерных различий по форме, но отличающихся по макси-

мальному уровню, составившему у мужчин 0,6, а у женщин – 0,2 на 100 тыс. (рис. 9).

Учитывая отсутствие в форме ФСН № 8 данных о сочетанной патологии, влияние ВИЧ-инфекции на возрастную-половую структуру заболеваемости туберкулезом изучено по 14 субъектам РФ с высоким (доля заболевших ТБ с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ-и) по данным формы ФСН № 33 > 25%) и 21 субъекту РФ с низким (< 5%) уровнем сочетанной патологии.

В среднем в субъектах РФ с высокой долей коинфекции ТБ/ВИЧ-и диаграмма выявляет схожие по возрастному распределению «одnogорбые» кривые заболеваемости ТОД и ТВЛ с пиком в 35÷44 года, где уровень показателя за 16 лет практически не изменился (рис. 10) в отличие от других возрастных рангов. В то же время в субъектах с низкой долей ВИЧ-инфекции заболеваемость ТОД и ТВЛ имеет существенные возрастные различия. Так, если показатели ТОД в определенной мере повторяют кривую регионов с высоким уровнем коинфекции, но на существенно меньших пиковых величинах, то заболеваемость ТВЛ приняла пологую форму с постепенным ростом от младших к старшим возрастным группам (рис. 10б).

Заключение

За последние 8 лет отмечается прогностически позитивное снижение заболеваемости ТОД

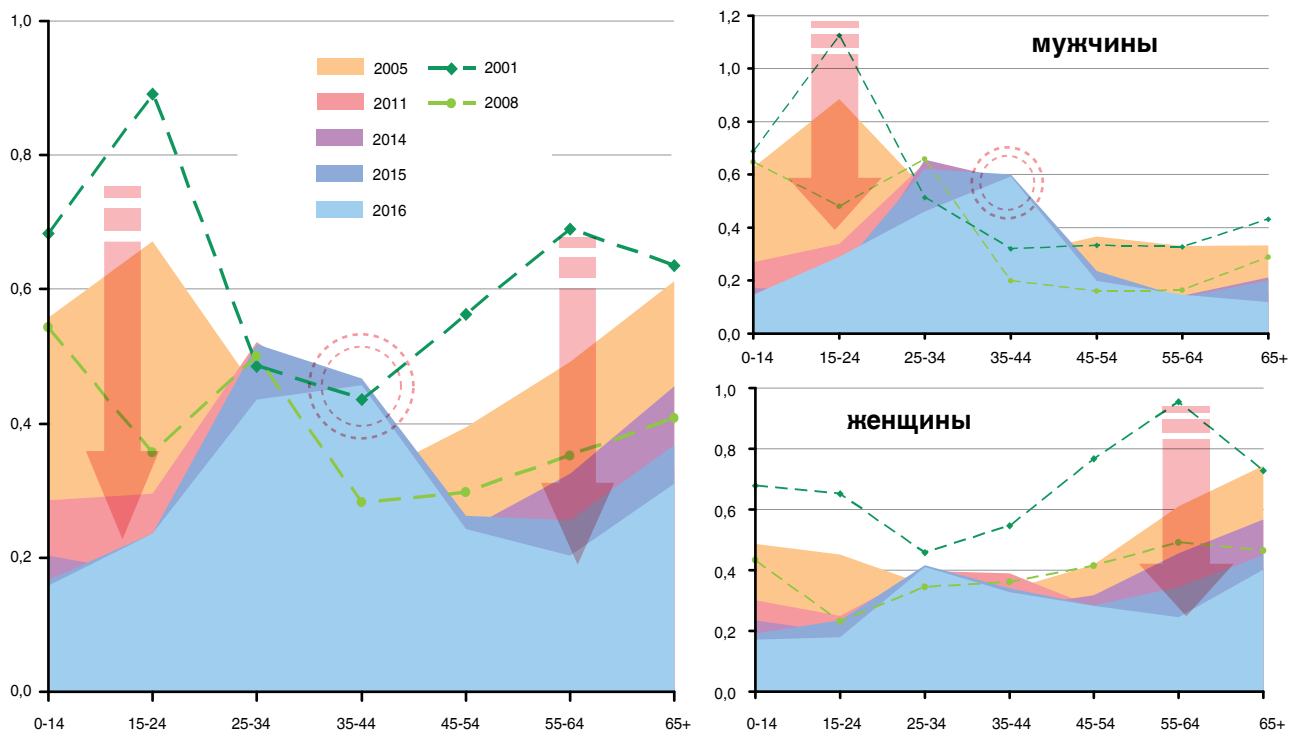


Рис. 8. Заболеваемость туберкулезом периферических лимфоузлов в возрастных и гендерных группах населения Российской Федерации (форма ФСН № 8, на 100 тыс. населения)

Fig. 8. The incidence of peripheral lymph nodes tuberculosis in the age and gender groups of the population of the Russian Federation (FSN Form no. 8, per 100,000 pop.)

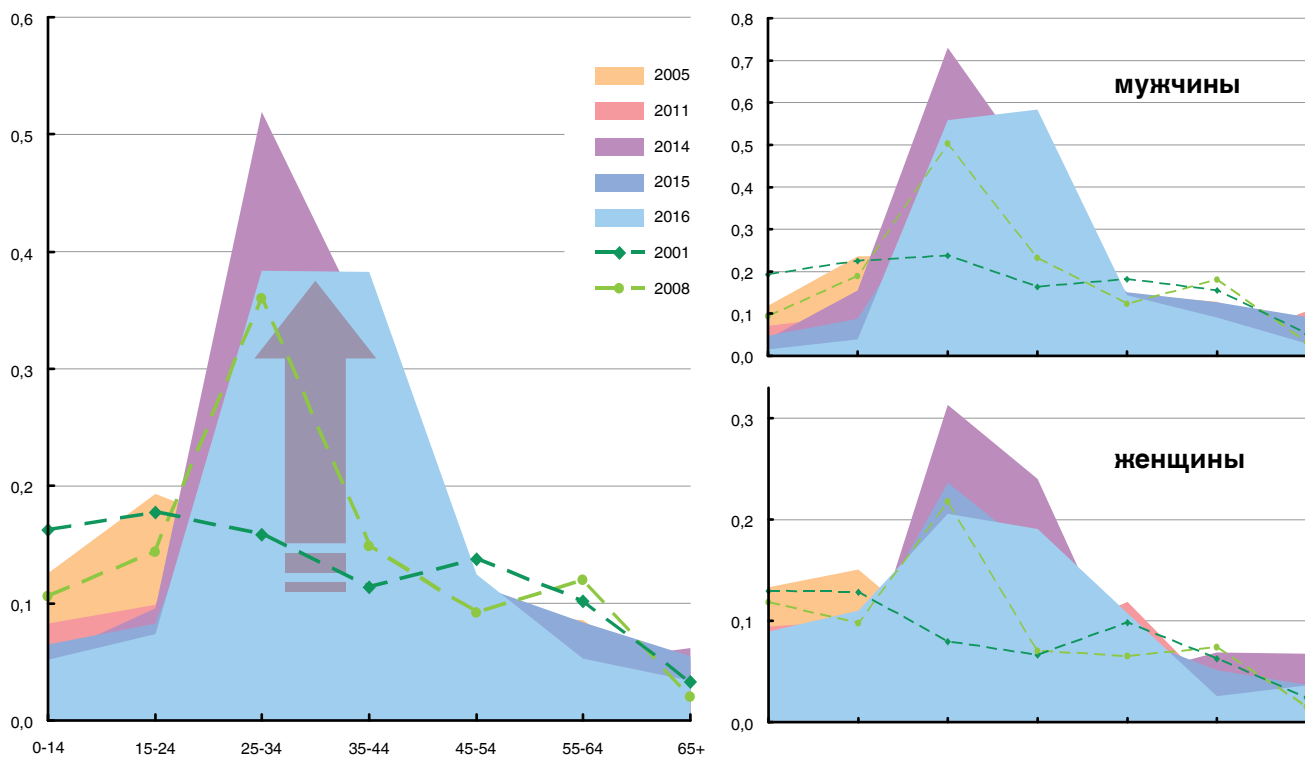


Рис. 9. Заболеваемость туберкулезом центральной нервной системы в возрастных и гендерных группах населения Российской Федерации (форма ФСН № 8, на 100 тыс. населения)

Fig. 9. The incidence of tuberculosis of central nervous system in the age and gender groups of the population of the Russian Federation (FSN Form no. 8, per 100,000 pop.)

во всех половозрастных группах со смещением максимума в сторону пациентов 35÷44 лет. Однако анализ внелегочного туберкулеза должен учитывать особенности системы его регистрации. Известно, что как в Российской Федерации, так и в большинстве стран мира при нескольких локализациях заболевания регистрируется ведущая: либо туберкулез легких (или ТОД), либо туберкулез ЦНС и мозговых оболочек, либо ведущая внелегочная локализация (в случае отсутствия туберкулеза легких). Такая система соответствует и форме № 8, что, несомненно, ограничивает достоверность эпидемиологического анализа заболеваемости ТВЛ (рис. 2).

В то же время для коинфекции ТБ/ВИЧ-и наличие нескольких внелегочных локализаций туберкулеза является типичным. Так, по данным системы мониторинга туберкулеза г. Москвы, среди больных ВИЧ-и/ТБ более 40% (41,3%) имели две и более внелегочных локализаций [2]. При этом доля больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов при официально регистрируемых 19,9% (извещения № 089/у-туб) возрастает до 32,9%, больных туберкулезом костей и суставов – с 1,5 до 3,2%, туберкулезом мочеполовых органов – с 0,8 до 5,0%,

туберкулеза абдоминальной локализации – с 0,3 до 17,1%, туберкулезом ЦНС и мозговых оболочек – с 0,8 до 4,6% и туберкулезом периферических лимфатических узлов – с 0,7 до 10,4%. Эти тенденции, несомненно, должны учитываться при эпидемиологическом контроле ситуации.

Значительный рост доли сочетанной инфекцией (ВИЧ-и/ТБ) стал оказывать влияние на половозрастную характеристику заболеваемости туберкулезом [3, 4]. Именно этим определяется отмеченное в последние годы увеличение заболеваемости в возрастных группах 25÷44 лет как при ТОД, так и при большинстве внелегочных локализаций, особенно ЦНС. Система мониторинга туберкулеза в г. Москве показывает, что в этом возрастном интервале именно пациенты с ВИЧ-и/ТБ обеспечивают подъем уровня заболеваемости (рис. 11).

Нельзя не отметить и мало меняющуюся возрастную структуру заболеваемости ТЖГ, активно выявляемого в фертильном возрасте при жалобах на бесплодие.

Половозрастной анализ заболеваемости туберкулезом, базирующийся на наиболее доступной и достоверной информации о пациентах, позволяет

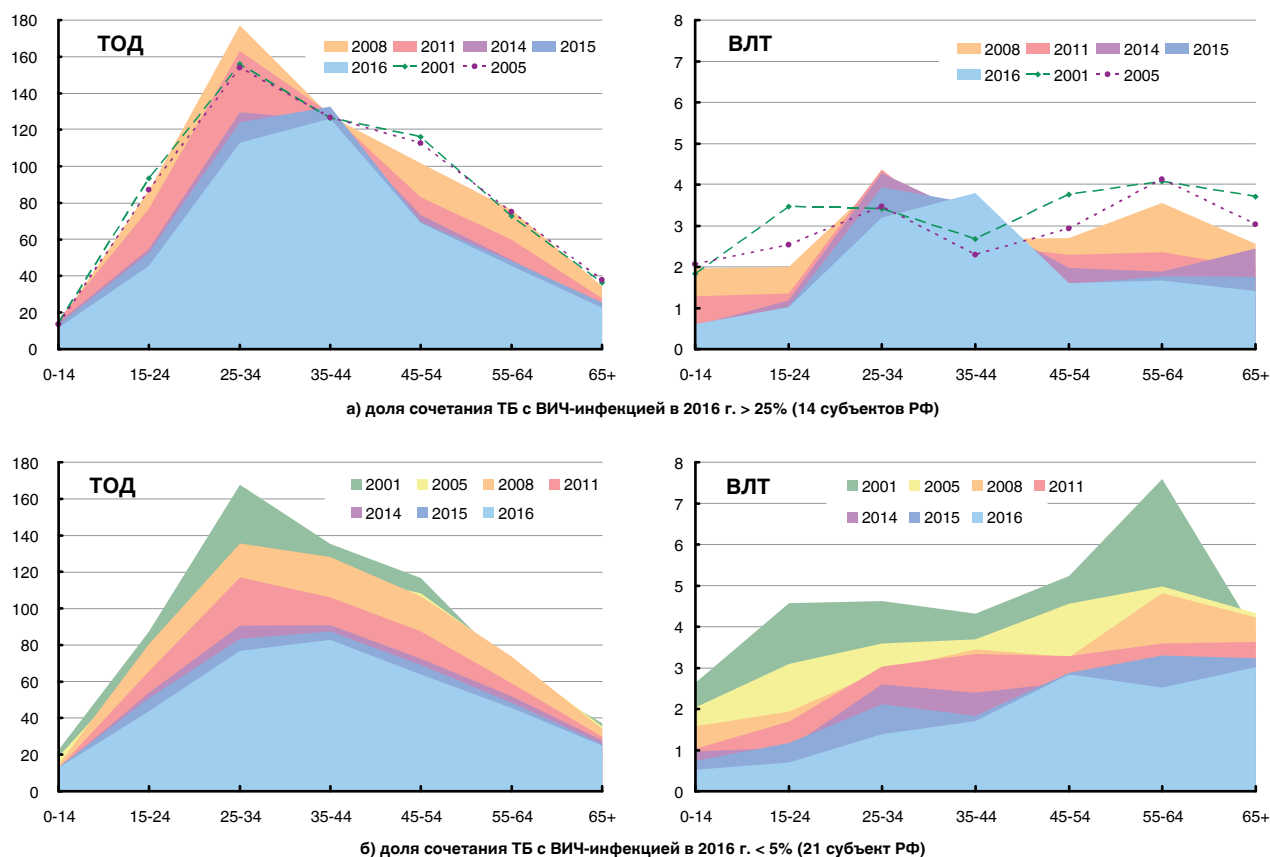


Рис. 10. Заболеваемость туберкулезом органов дыхания и внелегочных локализаций в возрастных и гендерных группах населения в субъектах Российской Федерации с (а) высокой и (б) низкой долей сочетания с ВИЧ-инфекцией (форма ФСН № 8, на 100 тыс.)

Fig. 10. The incidence of respiratory and extrapulmonary tuberculosis in the age and gender groups of the population of the Russian Federation with high (a) and low (b) level of concurrent HIV infection (FSN Form no. 8, per 100,000 pop.)

оценить развитие эпидемического процесса как на отдельных территориях, так и в стране в целом и

может служить основой для адресных административно-организационных решений.

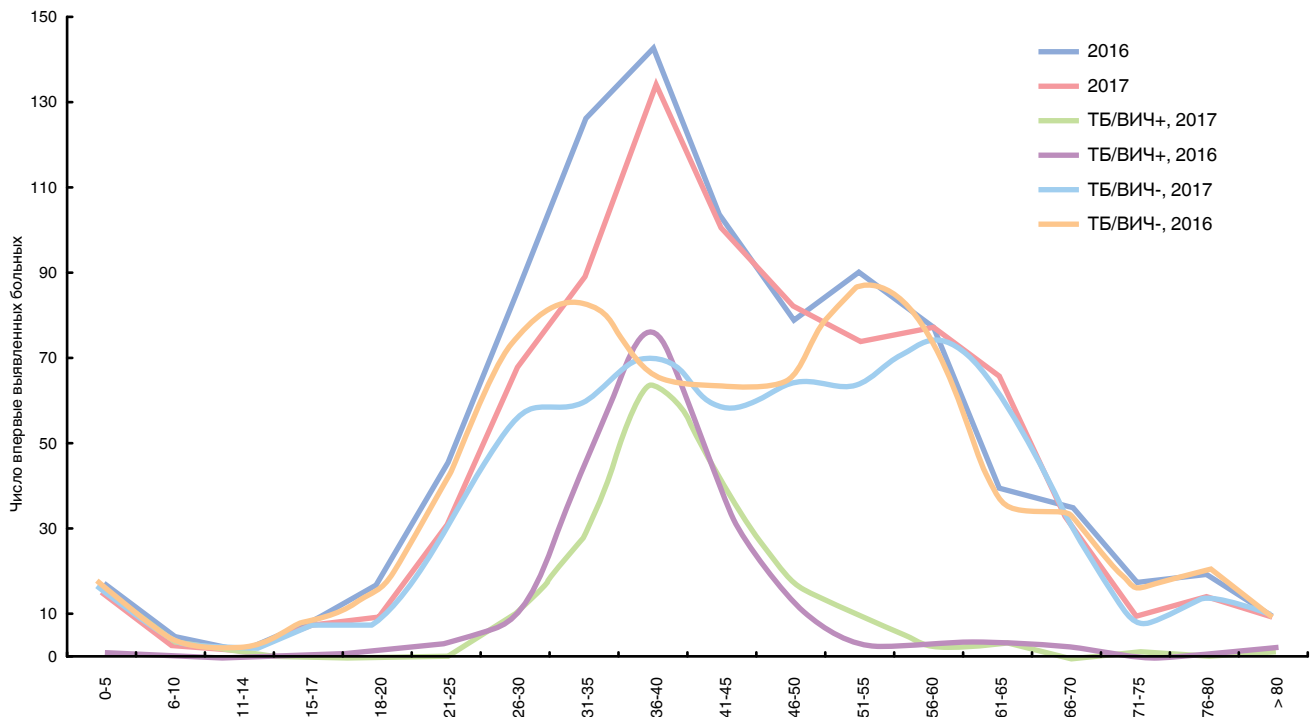


Рис. 11. Влияние ВИЧ-инфекции на число впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в 2016-2017 гг. в различных возрастных группах. Постоянное население (мужчины) г. Москвы

Fig. 11. Impact of HIV infection on the number of new tuberculosis cases, registered in 2016-2017 in different age groups. Male resident population of Moscow.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Сон И. М., Нечаева О. Б., Галкин В. Б., Баласанянц Г. С., Данилова И. Д., Пашкевич Д. Д. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации // Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – Глава 2. – С. 29-74.
- Богородская Е. М., Синицын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Котова Е. А. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 17-26.
- Галкин В. Б., Еленкина Ж. В., Елифанцева Н. А., Зайцева С. М., Зеленина А. Е., Зырянова О. Г., Кононенко Ю. С., Кустова И. В., Милюткина П. А., Нечаева О. Б., Новикова Т. В., Овсянкина О. В., Овчинникова О. А., Панкова Н. И., Пирогова Н. Д., Подгайна О. А., Самарина Е. А., Свичарская А. К., Стерликов С. А., Стрелков А. Н., Суцевских М. А., Чебагина Т. Ю., Юхнова Е. А., Яруллина Е. С. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – 48 с.
- Нечаева О. Б., Подымова А. С. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России // Мед. альянс. – 2018. – № 1. – С. 6-16.
- Шилова М. В. Туберкулез в Российской Федерации в 2010 году, монография. – М., 2012. – 224 с.
- Global Tuberculosis Report 2017: WHO/HTM/TB/2017.23. – Geneva: WHO, 2017. – 249 с.

REFERENCES

- Belilovsky E.M., Borisov S.E., Son I.M., Nechaeva O.B., Galkin V.B., Balasanyants G.S., Danilova I.D., Pashkevich D.D. *Zabolevaemost tuberkulezom v Rossiiskoy Federatsii. Tuberkulez v Rossiiskoy Federatsii 2012/2013/2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiiskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis incidence in the Russian Federation. Tuberculosis in the Russian Federation in 2012/2013/2014. The analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and the world]. Moscow, 2015, Chapter 2, pp. 29-74.
- Bogorodskaya E.M., Sinityn M.V., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Kotova E.A. Impact of HIV infection on the structure of new tuberculosis cases notified in the city of Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 17-26. (In Russ.)
- Galkin V.B., Elenkina Zh.V., Epifantseva N.A., Zaytseva S.M., Zelenina A.E., Zyryanova O.G., Kononenko Yu.S., Kustova I.V., Milyutina P.A., Nechaeva O.B., Novikova T.V., Ovsyankina O.V., Ovchinnikova O.A., Pankova N.I., Pirogova N.D., Podgaynaya O.A., Samarina E.A., Svicharskaya A.K., Sterlikov S.A., Strelkov A.N., Sushevskikh M.A., Chebagina T.Yu., Yukhnova E.A., Yarullina E.S. *TB/VICH v Rossiiskoy Federatsii. Epidemiologiya, osobennosti klinicheskikh proyavleniy i rezultaty lecheniya.* [TB/HIV co-infection in the Russian Federation. Epidemiology, specific clinical manifestations and treatment outcomes]. S.A. Sterlikov, eds., Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2017, 48 p.
- Nechaeva O.B., Podymova A.S. Impact of HIV infection on the demographic situation in the Russian Federation. *Med. Alyans*, 2018, no. 1, pp. 6-16. (In Russ.)
- Shilova M.V. *Tuberkulyoz v Rossiiskoy Federatsii v 2010 g.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2010]. Moscow, 2012. 224 p.
- Global Tuberculosis Report 2017. WHO/HTM/TB/2017.23. Geneva, WHO, 2017, 249 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Галкин Владимир Борисович

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: vbgalkin@gmail.com

Мушкин Александр Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель клиники детской хирургии и ортопедии, координатор направления «Внелегочный туберкулез».

E-mail: aymushkin@mail.ru

Муравьев Александр Николаевич

кандидат медицинских наук, ученый секретарь, руководитель направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия».

E-mail: urolog5@gmail.com

Сердобинцев Михаил Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Костно-суставная хирургия и ортопедия».

E-mail: osteolog@mail.ru

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Белиловский Евгений Михайлович

кандидат биологических наук, заведующий отделом эпидемиологического мониторинга.

Тел.: 8 (499) 268-50-10.

E-mail: belilo5@mail.ru

Синицын Михаил Валерьевич

кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной и организационно-методической работе.

Тел.: 8 (499) 268-50-10.

FOR CORRESPONDENCE:

Saint-Petersburg State Research Institute
of Phthisiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036

Vladimir B. Galkin

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher.
Email: vbgalkin@gmail.com

Aleksandr Yu. Mushkin

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Senior Researcher, Head of Children Surgery
and Orthopaedics Clinic,
Coordinator of Extrapulmonary Tuberculosis Area.

Email: aymushkin@mail.ru

Aleksandr N. Muraviev

Candidate of Medical Sciences,
Academic Secretary, Head of Urology,
Gynecology and Abdominal Surgery Area.

Email: urolog5@gmail.com

Mikhail S. Serdobintsev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher,
Head of Bone and Joint Surgery and Orthopedics Area.

Email: osteolog@mail.ru

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis
Control, Moscow Health Department,
10, Stromynka St.,
Moscow, 107014

Evgeny M. Belilovsky

Candidate of Biological Sciences,
Head of the Epidemiological Monitoring Department.

Phone: +7 (499) 268-50-10.

Email: belilo5@mail.ru

Mikhail V. Sinitsyn

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director for Research, Reporting and Statistics.

Phone: +7 (499) 268-50-10.

Поступила 15.06.2018

Submitted as of 15.06.2018

 Диаскинтест®

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама

Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



 **Generium**
Pharmaceutical

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,
ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Слогодкая Л.В., Сенникова О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. - № 1. - С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогодкая Л.В., Литвинов В.М., Качетков Я.А., Сенникова О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЭМПИРИЧЕСКОГО РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

С. А. СТЕРЛИКОВ¹, А. Г. САМОЙЛОВА², В. В. ТЕСТОВ², К. А. ГЛЕБОВ², И. А. ВАСИЛЬЕВА²

¹ФГБОУ ВО «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

В статье изучена сравнительная результативность случаев лечения туберкулеза по эмпирически назначенному IV режиму химиотерапии. Сопоставление исходов случаев лечения по эмпирически назначенному IV режиму химиотерапии с подтвердившейся впоследствии лекарственной устойчивостью возбудителя проводили с исходами лечения по IV режиму химиотерапии, назначенному пациентам с установленной устойчивостью возбудителя как минимум к рифампицину. Сопоставление результатов исходов случаев лечения по эмпирически назначенному IV режиму химиотерапии без полученного подтверждения устойчивости возбудителя к рифампицину проводили с исходами лечения по I, II, III режимам химиотерапии, назначаемым в случае сохраненной лекарственной чувствительности возбудителя к рифампицину. Отсутствие статистически значимых различий долей успешного лечения в ходе указанных сопоставлений позволяет сделать вывод о клинической целесообразности эмпирического назначения IV режима химиотерапии при подозрении на туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, исходы лечения туберкулеза, химиотерапия туберкулеза, эмпирическое лечение

Для цитирования: Стерликов С. А., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Глебов К. А., Васильева И. А. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 28-33. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33

ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF THE EMPIRIC TREATMENT REGIMEN IN TUBERCULOSIS PATIENTS SUSPECTED WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE IN THE RUSSIAN FEDERATION

S. A. STERLIKOV¹, A. G. SAMOYLOVA², V. V. TESTOV², K. A. GLEBOV², I. A. VASILYEVA²

¹Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

The article presents the comparative assessment of effectiveness of tuberculosis treatment with empiric chemotherapy regimen IV. The outcomes of treatment with empiric regimen IV of the cases in whom later drug resistance was confirmed were compared with the outcomes of regimen IV prescribed to the patients who had confirmed resistance at least to rifampicin. The outcomes of empiric treatment with regimen IV in the cases without confirmed resistance to rifampicin were compared to outcomes of treatment with regimens I, II, and III, prescribed to those sensitive to rifampicin. No statistically significant differences in the number of favorable treatment outcomes were found which allows concluding that it is advisable to prescribe empiric regimen IV if multiple drug resistant tuberculosis is suspected.

Key words: multiple drug resistant tuberculosis, tuberculosis treatment outcomes, tuberculosis chemotherapy, empiric treatment

For citations: Sterlikov S. A., Samoylova A. G., Testov V. V., Glebov K. A., Vasilyeva I. A. Assessment of effectiveness of the empiric treatment regimen in tuberculosis patients suspected with multiple drug resistance in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 11, P. 28-33. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33

В последние годы отмечается неуклонный рост доли новых случаев туберкулеза с первичной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) [11]. Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. в мире среди новых случаев туберкулеза 4,1% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,8-5,3%) имели туберкулез с МЛУ или рифампициновой устойчивостью, а среди больных, взятых на повторные курсы лечения, – 19,0% (95%-ный ДИ 9,8-27%) пациентов [11]. Российская Федерация, согласно оценке ВОЗ, входит в спи-

сок стран, имеющих наибольшую долю туберкулеза с МЛУ как среди новых случаев туберкулеза (27%, 2016 г.), так и среди случаев повторного лечения (65%, 2016 г.) [11]. Соответственно, возрастает число лиц, заболевших туберкулезом, находившихся в контакте с больными, выделяющими МЛУ МБТ. Так, по данным G. V. Migliori [12], один бактериовыделитель за два года инфицирует не менее 20 человек, двое из которых заболеют туберкулезом, а один из них будет бактериовыделителем.

Согласно выводам ряда исследователей [3, 5, 9, 13], в большинстве случаев у лиц из контакта, заболев-

ших туберкулезом, и у источника туберкулезной инфекции в контакте профиль лекарственной устойчивости возбудителя одинаковый. Так, например, по данным М. С. Весегга et al. [9], у 90,8% заболевших из контакта с больным туберкулезом с МЛУ возбудителя также были обнаружены МЛУ МБТ.

Кроме того, у ряда пациентов с туберкулезом без бактериовыделения на момент регистрации проведенное контролируемое лечение препаратами основного ряда сопровождалось отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса, что может быть обусловлено наличием у них МЛУ МБТ.

Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя [8] для лечения пациентов, не имеющих данных о лекарственной устойчивости возбудителя, но с высоким риском МЛУ МБТ предусмотрено назначение стандартного IV режима химиотерапии. В соответствии с правилами мониторинга стандартный IV режим химиотерапии в случае отсутствия подтверждения устойчивости МБТ лабораторными (культуральным или молекулярно-генетическим) методами как минимум к рифампицину считается эмпирическим (IV-э).

Начиная с 2015 г. [2] случаи лечения больных по IV режиму химиотерапии, назначенному по результатам теста на лекарственную устойчивость (определена молекулярно-генетическим методом (МГМ) устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду или только к рифампицину, при неизвестной чувствительности к остальным противотуберкулезным препаратам основного и резервного рядов), регистрируются в формах мониторинга туберкулеза отдельно от случаев лечения по IV режиму, назначенному эмпирически. Это позволяет сопоставить исходы этих вариантов лечения по IV режиму химиотерапии и оценить клиническую результативность IV режима химиотерапии, назначенного эмпирически.

Цель исследования: оценить клиническую результативность внедрения IV режима химиотерапии, назначенного эмпирически, для лечения больных туберкулезом с высоким риском МЛУ возбудителя.

Материалы и методы

В ретроспективном когортном исследовании изучали исходы курса химиотерапии по IV режиму:

- у больных (далее IV-тест), которым он был назначен по результатам теста (установлена любым способом устойчивость как минимум к рифампицину),

- у больных (далее IV-э), которым он назначен эмпирически (на момент регистрации курса лечения устойчивость возбудителя к рифампицину не подтверждена). Случаи лечения по IV-э режиму разделяли на две группы: устойчивость возбу-

дителя к рифампицину подтверждена в ходе курса лечения (IV-э ПР); подтверждения устойчивости возбудителя к рифампицину не получено в ходе курса лечения (IV-э БПР).

Источником сведений была форма ВР-5МЛУ «Сведения о результатах лечения пациента с туберкулезом по IV, V режиму химиотерапии» (далее ф. ВР-5МЛУ), таблицы 1100-1300. Исходы курса химиотерапии по IV режиму в группах: IV-тест, IV-э ПР, IV-э БПР оценивали в соответствии с правилами заполнения формы ВР-5МЛУ и международными критериями (подробно изложены в публикации [6]). Используемая в анализе дефиниция «летальный исход» получена путем суммирования числа и доли исходов «умер от туберкулеза» и «умер от других причин».

Исходы лечения в группе IV-э ПР сопоставляли с группой IV-тест. Исходы лечения в группе IV-э БПР сопоставляли с исходами лечения по I, II, III режимам химиотерапии. Выбор групп сравнения обусловлен предположением, что IV режим химиотерапии должен обеспечивать сопоставимый результат в группах IV-э ПР и IV-тест, а в группе IV-э БПР должно быть обеспечено излечение случаев, в том числе с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ, не хуже, чем при стандартных I, II, III режимах химиотерапии.

Для того чтобы получить полный спектр исходов случаев лечения по I, II, III режимам химиотерапии, пришлось комбинировать данные из нескольких источников информации. Число исходов случаев туберкулеза легких (впервые выявленные и рецидивы), леченных по I, II, III режимам химиотерапии, полученных из формы отраслевого статистического наблюдения № 8-ТБ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом легких», суммировали с числом исходов курса лечения туберкулеза плевры, внутригрудных лимфатических узлов, верхних дыхательных путей и туберкулеза внелегочных локализаций (впервые выявленные и рецидивы), полученных из формы единовременного статистического наблюдения № ВР-8доп «Сведения об исходах случаев лечения туберкулеза, не классифицированных в форме 8-ТБ за 2017 г. (для случаев, зарегистрированных в 2016 г.)» (далее ф. № ВР-8доп), а также с исходами случаев лечения по I, II, III режимам после неэффективного курса химиотерапии (ПНКХТ), после прерывания курса химиотерапии (ППКХТ) и «прочих» случаев лечения, также полученных из ф. № ВР-8доп. Исходы курса химиотерапии по I, II, III режимам оценивали в соответствии с российскими правилами оценки исходов курса химиотерапии, которые в настоящее время максимально приближены к международным дефинициям [10]. При этом из когорты исключали случаи лечения, которые в ходе курса химиотерапии были переведены с I, II, III на IV или V режимы химиотерапии.

Исходы случаев лечения туберкулеза по I, II, III режимам химиотерапии анализировали для ко-

горты случаев лечения туберкулеза, зарегистрированных в 2016 г. и оцененных в 2017 г. в целом по гражданскому здравоохранению Российской Федерации. Исходы случаев лечения по группам IV-тест, IV-э ПР, IV-э БПР анализировали для когорты случаев лечения, зарегистрированных в 2015 г. и оцененных также в 2017 г., а также в целом по гражданскому здравоохранению Российской Федерации.

Сведения о случаях лечения, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что группы получавших лечение по регистрационным характеристикам существенно различались. Известно, что результативность лечения случая существенно зависит от регистрационной его характеристики [1, 7]. Поскольку данная неоднородность может оказать существенное вмешивающееся влияние при сопоставлении исходов лечения, применена процедура стандартизации исходов курса лечения в зависимости от структу-

ры пациентов, суть которой заключается в том, что условно принимают какой-либо состав населения или больных за стандарт и считают его одинаковым в сравниваемых совокупностях (принцип процедуры приведен, например, в источнике [4]).

Для статистической обработки информации рассчитывали экстенсивные и стандартизованные показатели, статистическую значимость различий (p).

Результаты исследования

Исходы случаев лечения туберкулеза в группах (I, II, III режим, IV-э БПР, IV-э ПР и IV-тест) до проведения процедуры стандартизации представлены в табл. 2.

Сопоставляли исходы случаев лечения в группе I, II, III режим и группы IV-э БПР, стандартизованной по структуре регистрационных характеристик случаев (табл. 3).

Таблица 1. Регистрационные характеристики случаев лечения по группам

Table 1. Characteristics of treated cases as per registration groups

Регистрационные характеристики случаев	Группы сравнения							
	I, II, III		IV-э БПР		IV-э ПР		IV-тест	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Впервые выявленные	56 938	79,9	539	44,9	943	39,7	4 608	23,5
Рецидивы	7 653	10,7	150	12,5	330	13,9	1 984	10,1
ПНКХТ	1 953	2,7	389	32,4	695	29,2	9 102	46,4
ППКХТ	1 759	2,5	67	5,6	194	8,2	2 073	10,6
«Прочие»	2 966	4,2	56	4,7	215	9,0	1 856	9,5
Итого	71 269	100,0	1201	100,0	2 377	100,0	19 623	100,0

Таблица 2. Исходы случаев лечения туберкулеза в группах сравнения

Table 2. Treatment outcomes in the compared groups

Исходы лечения	Группы сравнения							
	I, II, III режим		IV-э БПР		IV-э ПР		IV-тест	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Успешное лечение	51 001	71,6	808	67,3	1 264	53,2	10 505	53,5
Неудача лечения	4 539	6,4	120	10,0	360	15,1	2 428	12,4
Летальный исход	8 080	11,3	134	11,2	413	17,4	3 370	17,2
Прервал лечение	3 891	5,5	79	6,6	164	6,9	1 729	8,8
Выбыл	3 410	4,8	41	3,4	113	4,8	999	5,1
Продолжает лечение	348	0,5	19	1,6	63	2,7	592	3,0
Итого	71 269	100,0	1 201	100,0	2 377	100,0	19 623	100,0

Таблица 3. Стандартизованная структура исходов случаев лечения, зарегистрированных в 2015 г. по группе IV-э БПР, по сравнению со структурой исходов случаев лечения по группе I, II, III режим

Table 3. The standard structure of treatment outcomes, registered in 2015 in the group without confirmed drug resistance treated by empiric regimen IV-e, compared to the outcomes of the cases treated by regimens I, II, and III

Группы	Успешное лечение (%)	Неудача лечения (%)	Летальный исход (%)	Прервал НХТ (%)	Выбыл (%)	Продолжает лечение (%)	Размер когорты абс.
I, II, III	71,6	6,4	11,3	5,4	4,8	0,5	71 269
IV-э БПР	71,5	7,7	10,8	6,3	2,6	1,1	1 201
p	1,0	0,06	0,6	0,2	0,001	0,002	-

Существенных различий долей стандартизованных исходов лечения между группой I, II, III режим и группой IV-э БПТ нет. Статистически значимое различие долей в группах по исходу «выбыл» может быть обусловлено региональными особенностями, а более высокая доля случаев «продолжает лечение» в группе IV-э БПТ может быть связана с тем, что в форме 8-ТБ (по которой оценивали исходы случаев лечения туберкулеза легких по I, II, III режимам химиотерапии) не предусмотрена регистрация случаев продолжения лечения. К сожалению, ограничения, накладываемые системой сбора и обработки статистической информации, не позволяют учесть все нюансы, связанные с возможными различиями частоты разных клинических форм туберкулеза в сопоставляемых группах. Однако полученная информация позволяет сделать вывод о том, что применение для лечения случаев туберкулеза, у которых не подтверждена устойчивость к рифампицину, IV-э режима как минимум не сказывается негативно на результатах их лечения.

Сопоставляли исходы случаев лечения в группе IV-тест и в группе IV-э ПР, стандартизованной по структуре регистрационных характеристик случаев в группе IV-тест (табл. 4).

Более высокая частота исхода «неудача лечения» в группе IV-тест связана с более высокой частотой выявления в ней случаев туберкулеза с ШЛУ МБТ по сравнению с группой IV-э ПР. В группе IV-тест выявлен 1 491/19 623 случай ШЛУ МБТ (7,6%; 95%-ный ДИ 7,2-8,0), а в группе IV-э ПР – в 93/2 377 случаях (3,9%; 95%-ный ДИ 3,2-4,7).

Заключение

Анализ результатов лечения больных с высоким риском МЛУ МБТ, у которых в процессе ле-

чения подтверждена устойчивость как минимум к рифампицину, показал, что результаты применения IV режима химиотерапии, назначенного эмпирически (52,9%), сопоставимы с результатами лечения случаев с установленной до начала химиотерапии устойчивостью как минимум к рифампицину (53,5%).

В когорте 2015 г. доля эффективного курса химиотерапии по IV режиму, назначенному эмпирически больным с высоким риском МЛУ МБТ и неподтвержденной устойчивостью как минимум к рифампицину, составила 71,5% и сопоставима с таковой у больных, получавших лечение по I, II, III режимам химиотерапии, – 71,6%.

Более высокая частота случаев неудач лечения по IV режиму химиотерапии, назначенному по результатам теста на лекарственную устойчивость МБТ, по сравнению с лечением по IV режиму, назначенному эмпирически, а затем подтвержденному обнаружением устойчивости МБТ как минимум к рифампицину, связана с разницей в частоте случаев туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью МБТ (7,6 и 3,9% соответственно).

С клинической точки зрения назначение IV-э режима больным с высоким риском МЛУ МБТ оправдано и не является фактором, отрицательно влияющим на результативность лечения пациентов.

Назначение IV-э режима больным туберкулезом с высоким риском МЛУ МБТ и последующим ее подтверждением является обоснованным и также не ухудшает результаты их лечения.

При этом тест на чувствительность возбудителя к противотуберкулезным препаратам как основного, так и резервного ряда не утрачивает своей актуальности и является обязательным.

Таблица 4. Стандартизованная структура исходов случаев лечения в группе IV-э ПТ по сравнению с группой IV-тест

Table 4. The standard structure of treatment outcomes in group IV-e with resistance to rifampicin compared to group IV-test

Группы	Успешное лечение (%)	Неудача лечения (%)	Летальный исход (%)	Прервал НХТ (%)	Выбыл (%)	Продолжает лечение (%)	Размер когорты абс.
IV-тест	53,5	12,4	17,2	8,8	5,1	3,0	19 623
IV-э ПР	52,9	14,4	18,2	6,7	4,9	2,9	2 377
<i>p</i>	0,6	0,004	0,2	0,001	0,8	0,6	-

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М., Стерликов С. А. Результаты лечения больных туберкулезом легких // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 3. – С. 19-24.
2. Информационное письмо Минздрава России от 10.12.2014 г. №17-7-8635: Разъяснения по правилам ведения учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза, утв. приказом Минздрава России № 50 от

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Sterlikov S.A. Treatment outcomes of pulmonary tuberculosis patients. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2008, no. 3, pp. 19-24. (In Russ.)
2. Letter no. 17-7-8635 of the Russian Ministry of Health as of 10.12.2014 On Comments about the Rules of Keeping Registration and Reporting Documents on Tuberculosis Monitoring approved by Edict no. 50 by RF MoH

- 13.02.2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза». – 6 с.
3. Мадасова В. Г. Лекарственно-устойчивый туберкулез у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 25 с.
 4. Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу и анализ деятельности противотуберкулезных учреждений (пособие для врачей). М.: ЦНИИОИЗ, 2009. – 56 с.
 5. Скачкова Е. И. Причины, факторы и группы риска формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 – фтизиатрия. – М., 2003. – 24 с.
 6. Стерликов С. А., Русакова Л. И., Сон И. М. Исходы случаев лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью: результаты трехлетнего наблюдения // Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики». – 2018. – № 2. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://healthproblem.ru/magazines?text=179> (дата обращения: 22.05.2018 г.).
 7. Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А., Ерохин В. В., Касаева Т. Ч. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 9-13.
 8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: издание второе. – М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 72 с.
 9. Becerra M. C., Appleton S. C., Franke M. F., Chalco K., Arteaga F., Bayona J., Murray M., Atwood S. S., Mitnick C. D. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2011. – Jan 8; 377(9760): 147-52. Epub2010 Dec 8.
 10. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision [Электронный ресурс] / WHO. – WHO/HTM/TB/2013.2. – URL: http://www.tbinfo.ch/fileadmin/user_upload/tbinfo.ch/Publikationen/definition_of_tb_case.pdf (Дата обращения: 31.01.18).
 11. Global Tuberculosis Report 2017, WHO.
 12. Migliori G. B., Sotgiu G., Lange C., Centis R. Extensively drug-resistant tuberculosis: back to the future // *Eur. Respir. J.* – 2010. – № 36. – P. 475-477.
 13. Samoilova A., Ergeshov A., Kiseleva Y., Kazenny B., Burakova M., Vasilyeva I. Influence of contact with TB patients on drug resistance pattern of new TB patients // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16, № 12. – P. S318-PC-775-16.
 - as of 13.02.2004 On Introduction of Registration and Reporting Documents for Tuberculosis Monitoring. (In Russ.) 6 p.
 3. Madasova V.G. *Lekarstvenno-ustoychivy tuberkulez u detey. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Drug resistant tuberculosis in children. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2010, 25 p.
 4. *Otsenka epidemicheskoy situatsii po tuberkulezu i analiz deyatel'nosti protivotuberkuleznykh uchrezhdeniy (posobiye dlya vrachey)*. [Evaluation of tuberculosis epidemiological situation and analysis of activities of tuberculosis organizations. Guidelines for doctors]. Moscow, TSNIIOIZ Publ., 2009, 56 p.
 5. Skachkova E.I. *Prichiny, faktory i gruppy riska formirovaniya lekarstvennoy ustoychivosti mikobakteriy tuberkuleza. Avtoref. diss. land. med. nauk.* [Causes, factors and risk groups of tuberculous mycobacteria drug resistance development. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2003, 24 p.
 6. Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Son I.M. Treatment outcomes of extensive drug resistant tuberculosis: results of three-year follow-up. *Nauchno-Prakticheskiy Retsezirovemyy Zhurnal Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya I Meditsinskoy Statistiki*, 2018, no. 2, (Epub.), Available at: <http://healthproblem.ru/magazines?text=179> (Accessed: 22.05.2018). (In Russ.)
 7. Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasilyeva I.A., Erokhin V.V., Kasaeva T.Ch. Chemotherapy outcomes in multiple drug resistant tuberculosis patients in the regions of the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 4, pp. 9-13. (In Russ.)
 8. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya. Izdaniye vtoroye*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance. Second edition]. Moscow, Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.
 9. Becerra M.C., Appleton S.C., Franke M.F., Chalco K., Arteaga F., Bayona J., Murray M., Atwood S.S., Mitnick C.D. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2011, Jan 8, 377(9760), 147-52. Epub2010 Dec 8.
 10. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (Epub.), WHO, WHO/HTM/TB/2013.2, Available at: http://www.tbinfo.ch/fileadmin/user_upload/tbinfo.ch/Publikationen/definition_of_tb_case.pdf (Accessed: 31.01.18).
 11. Global Tuberculosis Report 2017, WHO.
 12. Migliori G.B., Sotgiu G., Lange C., Centis R. Extensively drug-resistant tuberculosis: back to the future. *Eur. Respir. J.*, 2010, no. 36, pp. 475-477.
 13. Samoilova A., Ergeshov A., Kiseleva Y., Kazenny B., Burakova M., Vasilyeva I. Influence of contact with TB patients on drug resistance pattern of new TB patients. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, no. 12, pp. S318-PC-775-16.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стерликов Сергей Александрович

ФГБОУ ВО «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, заместитель руководителя
Федерального центра противодействия распространению
туберкулеза в РФ.
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
E-mail: sterlikov@list.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2.

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной части.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Sergey A. Sterlikov

Central Research Institute for Public Health
Organization and Informatization,
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Head of Federal Center for Tuberculosis
Control in the Russian Federation.
11, Dobrolyubova St.,
Moscow, 127254
Email: sterlikov@list.ru

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473

Anastasiya G. Samoiloova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Тестов Вадим Витальевич

кандидат медицинских наук, и. о. директора
Уральского научно-исследовательского института
фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ»
МЗ РФ,
620039, Свердловская область, г. Екатеринбург, 22,
Партсъезда, д. 50.
E-mail: testov.vadim@mail.ru

Глебов Константин Александрович

научный сотрудник.
E-mail: kostya54@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (495) 681-84-22.
E-mail: vasil39@list.ru

Vadim V. Testov

Doctor of Medical Sciences, Acting Director
of Ural Phthiopulmonology Research Institute –
a Branch of National Medical Research Center
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,
50, XXII Parts "ezda St., Yekaterinburg,
Sverdlovsk Region, 620039
Email: testov.vadim@mail.ru

Konstantin A. Glebov

Researcher.
Email: kostya54@mail.ru

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (495) 681-84-22.
Email: vasil39@list.ru

Поступила 02.06.2018

Submitted as of 02.06.2018

BD BACTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность в диагностике туберкулеза



Экспресс-идентификация положительных пробирок



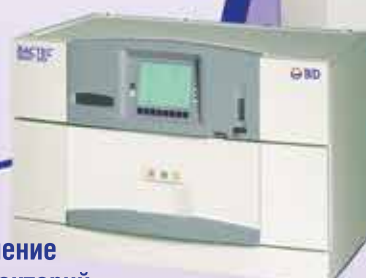
Определение ЛЧ к препаратам первого и второго ряда



Результаты исследования
Эпидемиологический мониторинг



5



Выявление микобактерий

4



3

Обработка диагностического материала



7

РУ 06401
РУ 09413

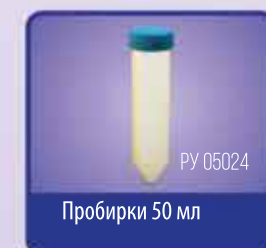
2

Окраска для микроскопии



1

Сбор диагностического материала



Представительство
компании BD в России:
123317, РФ, г. Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С, этаж 7-й,
тел.: +7 (495) 775 85 82
факс: +7 (495) 775 85 83
www.bd.com/ru



ДИНАМИКА ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ И ГАЗООБМЕННОЙ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ ПРИ ЭФФЕКТИВНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Л. А. ПОПОВА¹, Е. А. ШЕРГИНА¹, Т. Р. БАГДАСАРЯН¹, Н. А. ЧЕРНЫХ¹, Н. Ф. СИДОРОВА¹, О. В. ЛОВАЧЕВА²

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва, Россия

Цель исследования: изучение вентиляционной и газообменной функции легких у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких после успешной эндоскопической клапанной бронхоблокации (ЭКББ).

Материалы и методы. Проанализированы данные 85 больных хроническим деструктивным туберкулезом легких, у которых, по данным компьютерной томографии, в результате ЭКББ удалось добиться заживления всех полостей распада в легком. Среди обследованных было 45 мужчин и 40 женщин в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст $30,6 \pm 8,8$ года). При обследовании перед проведением ЭКББ у 49 пациентов вентиляционная способность легких была в норме (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $\geq 80\%$ д. в.), у 17 – выявлены умеренные ее нарушения ($ОФВ_1$ 79-60% д. в.), у 19 – значительные и резкие ($ОФВ_1 \leq 59\%$ д. в.). Данные измерений функции дыхания и газового состава крови всех пациентов сравнивали перед установкой эндобронхиального клапана (ЭК) и через 7-10 дней после извлечения ЭК.

Результаты. У большинства пациентов с хроническим деструктивным туберкулезом легких при эффективной ЭКББ после удаления ЭК не зафиксировано по сравнению с исходными показателями изменений показателей вентиляционной и газообменной функций – от 65,9 до 84,7% пациентов (в зависимости от показателя). У остальных пациентов установлены умеренные положительные или отрицательные изменения. Наиболее динамичными показателями вентиляционной и газообменной функции легких являлись $ОФВ_1$, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), пиковая скорость форсированного выдоха (ПОС), PaO_2 и $PaCO_2$, которые изменялись у 27-34% пациентов (в зависимости от показателя).

Вентиляционная способность легких, по динамике интегрального показателя $ОФВ_1$, ухудшилась у 22,3%, а улучшилась у 11,8% пациентов. ЖЕЛ увеличилась у 22,3%, а уменьшилась у 10,6% пациентов, что способствовало более частому улучшению показателей оксигенации крови: PaO_2 повысился у 25,9% и снизился у 8,2% пациентов, SaO_2 повысился у 15,3%, а снизился у 3,5%. Показатель $PaCO_2$ повысился у 7,0%, а снизился у 20,0%.

После эффективной ЭКББ улучшение вентиляционной способности легких, документируемое увеличением $ОФВ_1$, чаще произошло у пациентов с исходно сниженным его значением, чем при нормальном показателе (23,4% против 6,1%, $p < 0,05$), то же наблюдалось в отношении ЖЕЛ (47,3 и 14,3%, $p < 0,05$).

При увеличении длительности ЭКББ, что связано с более распространенными и сложными случаями туберкулеза, частота положительных изменений функциональных показателей возрастает (по данным $ОФВ_1$, ЖЕЛ, тест Тиффно, ПОС), чаще отмечается улучшение газообмена (по данным PaO_2 , SaO_2 и $PaCO_2$). При наличии показаний проведение ЭКББ в таких условиях может не только способствовать заживлению каверн и туберкулезного процесса, но и привести к некоторому улучшению дыхательных и газообменных функций.

Ключевые слова: вентиляционная и газообменная функции легких, хронический деструктивный туберкулез легких, эндоскопическая клапанная бронхоблокация

Для цитирования: Попова Л. А., Шергина Е. А., Багдасарян Т. Р., Черных Н. А., Сидорова Н. Ф., Ловачева О. В. Динамика вентиляционной и газообменной функций легких при эффективной эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 35-43. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-35-43

CHANGES IN VENTILATORY AND GAS EXCHANGE PULMONARY FUNCTIONS WHEN THE ENDOBRONCHIAL VALVE BLOCK IS EFFECTIVELY IMPLANTED TO THOSE WITH DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

L. A. POPOVA¹, E. A. SHERGINA¹, T. R. BAGDASARYAN¹, N. A. CHERNYKH¹, N. F. SIDOROVA¹, O. V. LOVACHEVA²

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

The objective of the study: to investigate ventilatory and gas exchange pulmonary functions in the patients with chronic destructive pulmonary tuberculosis after the successful endobronchial valve block.

Subjects and methods. Data of 85 patients with chronic destructive pulmonary tuberculosis were analyzed; in all of them, cavities in the lungs were healed after the endobronchial valve block, which was confirmed by computed tomography. Of them, 45 were men and 40 were women at the age from 18 to 59 years old (the median age made 30.6 ± 8.8 years). When examining patients prior to implantation of the endobronchial valve block, 49 patients had normal ventilatory lung capacity (forced expiratory volume per second (FEV_1) $\geq 80\%$ due values), 17 patients suffered from moderate disorders (FEV_1 made 79-60% due values), while 19 ones had severe disorders ($FEV_1 \leq 59\%$ due values). The data reflecting respiratory function and blood gases of all patients were compared before implantation of the endobronchial valve and in 7-10 days after its removal.

Results. In the majority of patients (from 65.9 to 84.7% of patients depending on the parameter) with chronic destructive pulmonary tuberculosis in whom the endobronchial valve block was successful, after the endobronchial valve was removed, no changes in ventilatory and gas exchange

functions were registered versus the initial ones. The remaining patients had moderate positive or negative changes. The most dynamic rates reflecting ventilatory and gas exchange lung functions were FEV_1 , vital capacity (VC), peak expiratory flow (PEF), PaO_2 and $PaCO_2$, which changed in 27-43% of patients (depending on the parameter).

According to changes in the integral value of FEV_1 , ventilatory lung capacity deteriorated in 22.3% of patients and improved in 11.8% of them.

VC increased in 22.3% of patients and reduced in 10.6% of them, which often promoted improvement of blood oxygenation rates: PaO_2 increased in 25.9% and reduced in 8.2% of patients, SaO_2 increased in 15.3%, and reduced in 3.5% of them. The level of $PaCO_2$ increased in 7.0% of patients, and went down in 20.0% of them.

After the successful endobronchial valve block, improvement of ventilatory lung capacity, determined by FEV_1 increase, was more frequent in the patients who had it below the norm initially versus the normal level (23.4% versus 6.1%, $p < 0.05$), the same was observed in VC (47.3 and 14.3%, $p < 0.05$).

If the endobronchial valve block is implanted for a longer period of time due to disseminated and severe tuberculosis, the frequency of positive changes of functional rates increases (according to values to FEV_1 , VC, Tiffeneau's test, PEF), as well as gas exchange parameters (according to PaO_2 , SaO_2 and $PaCO_2$). Should there be indications for implantation of the endobronchial valve block, it can promote not only the healing of cavities and tuberculous lesions, but result in certain improvement of respiratory and gas exchange functions.

Key words: ventilatory and gas exchange lung function, chronic destructive pulmonary tuberculosis, endobronchial valve block

For citations: Popova L.A., Shergina E.A., Bagdasaryan T.R., Chernykh N.A., Sidorova N.E., Lovacheva O.V. Changes in ventilatory and gas exchange pulmonary functions when the endobronchial valve block is effectively implanted to those with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 11, P. 35-43. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-35-43

Более 10 лет метод эндоскопической клапанной бронхоблокации (ЭКББ) – разновидность коллапсотерапии, успешно применяется для заживления деструкции легочной ткани при различных воспалительных заболеваниях, для ликвидации патологических соустьев между бронхами и плевральной полостью, а также у больных с гетерозиготной эмфиземой легких при хронической обструктивной болезни легких [10-13]. В нашей стране широкое применение метод ЭКББ нашел у больных деструктивным туберкулезом легких, в том числе при множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) возбудителя [2, 3, 7, 9]. В этих публикациях в основном представлены техническая сторона метода и его клиническая эффективность, и лишь в последнее время появились сообщения об изменениях функции легких при ЭКББ [5, 6, 12]. При этом в исследовании [5] изучена динамика функциональных показателей до и через 4-6 нед. после установки эндобронхиального клапана (ЭК) у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом, то есть сравнивали результаты до и во время ЭКББ, когда часть легкого имела ограничения в функционировании из-за установки ЭК. Исследовали вентиляционную способность легких и анализировали газовый состав артериализованной капиллярной крови. Для определения окончательного результата ЭКББ необходимо было исследовать динамику этих показателей после извлечения ЭК из бронха.

Цель исследования: изучение вентиляционной и газообменной функций легких у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких после успешной ЭКББ.

Материалы и методы

Проанализированы данные 85 больных хроническим деструктивным туберкулезом легких (фиброзно-кавернозный, кавернозный), проходивших лечение в клиниках ФГБНУ «ЦНИИТ», у которых для заживления полостей распада в легких эффективно

использована ЭКББ. Эффективной ЭКББ признавали в случае, когда при контрольной компьютерной томографии подтверждалось заживление всех полостных образований в легких. Среди обследованных было 45 мужчин и 40 женщин в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст $30,6 \pm 8,8$ года). Показанием для применения ЭКББ являлись: наличие деструктивного туберкулеза легких длительностью не более 6 лет с МЛУ и ШЛУ возбудителя; проведение химиотерапии туберкулеза, составленной с учетом лекарственной чувствительности возбудителя; исчерпанные возможности этиотропного лечения и пневмоперитонеума для заживления каверн(ы). Все пациенты имели ВИЧ-негативный статус и не имели в анамнезе операций на легких.

У 27 пациентов специфический процесс локализовался в одной доле легкого, у 24 – распространялся на 2 доли одного легкого, у 34 больных процесс был двухсторонним, но поражал в сумме не более 2 долей.

При исходном обследовании (перед проведением ЭКББ) у 49 пациентов вентиляционная способность легких была в норме (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $\geq 80\%$ д. в.), у 17 – выявлены умеренные ее нарушения ($ОФВ_1$ 79-60% д. в.), у 19 – значительные и резкие ($ОФВ_1 \leq 59\%$ д. в.).

Проведение ЭКББ осуществлялось после тщательного анализа данных компьютерной томографии легких с определением сегментарного уровня локализации каверн(ы) и дренирующих их бронхов [9]. В результате ЭК фирмы «Медланг» (Россия) был установлен: 21 пациенту в верхнезональный бронх слева, 8 – в верхнедолевой бронх слева, 28 – в верхнедолевой бронх справа, 8 – в сегментарный бронх B_6 слева, 10 – в сегментарный бронх B_6 справа, 2 – в сегментарные бронхи B_9 и B_{10} справа, 1 – в сегментарный бронх B_{10} справа, 1 – в нижнедолевой бронх слева, 1 – в нижнезональный бронх слева и 5 – в нижнедолевой бронх справа. У всех 85 пациентов заживление всех каверн произошло в результате химиотерапии, установки одного ЭК и у большинства (70 пациентов) еще и пневмоперитонеума.

После установки во время бронхоскопии ЭК всем больным продолжалась химиотерапия туберкулеза; режимы и сроки ее определяли на основании Федеральных клинических рекомендаций [8]; у 70/85 (82,4%) пациентов поддерживался пневмоперитонеум весь период ЭКББ. Остальным 15 пациентам пневмоперитонеум был противопоказан по медицинским причинам или они отказались от его проведения.

Завершение ЭКББ проводили путем извлечения ЭК при бронхоскопии, это происходило в сроки от 2 до 4 мес. после зарегистрированного при КТ-исследовании закрытия всех полостей(и) распада в легком(их). Сроки нахождения ЭК в бронхе составляли: до 6 мес. – у 18/85 (21,2%) пациентов, 6-11 мес. – у 38/85 (44,7%) и 12-18 мес. – у 29/85 (34,1%) пациентов. Большую часть этого периода пациенты находились на амбулаторном лечении, но установку и извлечение ЭК всегда проводили в стационаре.

В этом исследовании сравнивали данные двух контрольных измерений функции дыхания и газового состава крови всех пациентов: перед установкой ЭК и через 7-10 дней после извлечения ЭК.

При исследовании вентиляционной способности легких методом спирометрии определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), ОФВ₁, отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к жизненной емкости легких – тест Тиффно (ОФВ₁/ЖЕЛ%), пиковую скорость форсированного выдоха (ПОС) и среднюю скорость форсированного выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅). Спирометрические показатели оценивали в процентах к должным величинам (% д. в.) Европейского общества угля и стали [15], тест Тиффно – в процентах. Исследование газового состава крови включало определение напряжения кислорода и двуокиси углерода (РаО₂, РаСО₂) и насыщения кислородом (СаО₂) артериализованной капиллярной крови. Кровь для анализа брали из мочки уха, предварительно обработанной мазью «Финалгон». РаО₂ и РаСО₂ оценивали в абсолютных величинах (мм рт. ст.), СаО₂ – в процентах.

Исследования выполняли на аппаратах «Master Screen Pneumo» фирмы Viasys Healthcare (США) и автоматическом газоанализаторе «Easy Blood Gas» фирмы Medica (США).

Нижними границами нормальных значений ЖЕЛ и ОФВ₁ считали 80% д. в.; ОФВ₁/ЖЕЛ% – 70%, ПОС и СОС₂₅₋₇₅ – 60% д. в., РаО₂ – 80 мм рт. ст., СаО₂ – 94%, нижней и верхней для РаСО₂ – 35-45 мм рт. ст. [1, 14].

При анализе динамики функциональных показателей учитывали только сдвиги, превышающие повторяемость при длительных сроках наблюдения: для ЖЕЛ и ОФВ₁ > 10% д. в., для ОФВ₁/ЖЕЛ% > 10%, для ПОС > 15% д. в., для СОС₂₅₋₇₅ > 20% д. в., для РаО₂ > 8 мм рт. ст., для СаО₂ > 2%, для РаСО₂ > 3 мм рт. ст. [1, 4].

Для оценки статистической значимости различий по частоте встречаемости интересующего эффекта в двух выборках использовали критерий Пирсона (χ^2) или критерий Фишера (ϕ). Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$. Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Excel и статистических калькуляторов свободного доступа.

Результаты исследования

При сравнении функциональных показателей до проведения ЭКББ и после ее завершения (извлечения ЭК) у 2/3 пациентов динамики не отмечено, в то время как у трети пациентов наблюдались изменения показателей вентиляционной способности легких и/или газообмена, превышающие свою повторяемость при длительных сроках наблюдения (табл. 1).

Наиболее часто динамику демонстрировал интегральный показатель ОФВ₁, изменяясь у 34,1% больных. Изменение вентиляционной способности легких у них происходит как за счет ЖЕЛ (32,9% случаев), так и за счет изменения бронхиальной проходимости ПОС (30,6% случаев). Изменения остальных показателей бронхиальной проходимости (ОФВ₁/ЖЕЛ% и СОС₂₅₋₇₅) отмечены

Таблица 1. Частота и выраженность изменения функциональных показателей до и после эффективной ЭКББ (n = 85)

Table 1. Frequency and intensity of changes in functional rates after successful implantation of the endobronchial valve block (n = 85)

Показатели и их размерность	Изменение показателей					Без существенных изменений	
	всего	повышение		снижение		число больных абс. (%)	выраженность М ± σ
		число больных абс. (%)	число больных абс. (%)	выраженность М ± σ	число больных абс. (%)		
ЖЕЛ % д. в.	28 (32,9)	19 (22,3)	14,4 ± 4,8	9 (10,6)	14,4 ± 2,9	57 (67,1)	4,3 ± 2,6
ОФВ ₁ % д. в.	29 (34,1)	10 (11,8)	13,0 ± 3,9	19 (22,3)	14,3 ± 4,0	56 (65,9)	3,4 ± 2,5
ОФВ ₁ /ЖЕЛ %	13 (15,3)	3 (3,5)	16,3 ± 6,8	10 (11,8)	12,9 ± 3,1	72 (84,7)	4,0 ± 2,4
ПОС % д. в.	26 (30,6)	10 (11,8)	20,7 ± 6,0	16 (18,8)	21,4 ± 6,5	59 (69,4)	6,7 ± 4,2
СОС ₂₅₋₇₅ % д. в.	13 (15,3)	2 (2,4)	32,5 ± 4,5	11 (12,9)	27,3 ± 5,0	72 (84,7)	6,6 ± 4,9
РаО ₂ мм рт. ст.	29 (34,1)	22 (25,9)	12,2 ± 3,1	7 (8,2)	10,3 ± 2,1	56 (65,9)	3,3 ± 2,1
СаО ₂ %	16 (18,8)	13 (15,3)	3,0 ± 0,8	3 (3,5)	2,4 ± 0,4	69 (81,2)	0,8 ± 0,5
РаСО ₂ мм рт. ст.	23 (27,0)	6 (7,0)	5,2 ± 2,3	17 (20,0)	4,0 ± 1,1	62 (73,0)	1,3 ± 0,8

значительно реже – лишь в 15,3% случаев. Среди показателей газов крови наиболее часто, с такой же частотой, как основной показатель спирометрии $ОФВ_1$, в 34,1% случаев, изменился показатель оксигенации крови PaO_2 , несколько реже – в 27,0% случаев – $PaCO_2$ и в 18,8% случаев – насыщение крови кислородом SaO_2 .

Динамика показателей (табл. 1) происходила в сторону повышения (улучшения) или в сторону снижения (ухудшения). Изменения скоростных показателей спирометрии чаще у пациентов были направлены в сторону снижения: $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ\%$, $ПОС$ и $СОС_{25-75}$. Спирометрический показатель ЖЕЛ, напротив, чаще у пациентов увеличивался, чем снижался, аналогичная динамика была у пациентов по показателям кислородного обмена PaO_2 и SaO_2 . Иной характер динамики показателя $PaCO_2$: его увеличение зарегистрировано лишь у 7,0% больных, тогда как снижение – у 20,0%, что может быть связано как с улучшением условий газообмена при увеличении ЖЕЛ, так и с компенсаторной легочной гипервентиляцией в ответ на ухудшение бронхиальной проходимости.

Средняя выраженность ($M \pm \sigma$) изменений функциональных показателей в сторону повышения и

в сторону снижения была идентична ($p > 0,05$) и немногим превосходила величину повторяемости (табл. 1).

Выявленная динамика функциональных показателей свидетельствует о преимущественном улучшении условий газообмена в результате эффективной ЭКББ (после ее завершения), что проявляется ростом ЖЕЛ, несмотря на некоторое ухудшение бронхиальной проходимости у ряда пациентов.

Для сравнения динамики функциональных показателей при разном исходном состоянии вентиляционной способности легких все пациенты были разделены на 3 группы по величине интегрального показателя $ОФВ_1$ до ЭКББ (исходное состояние): I группа ($n = 49$) – норма ($ОФВ_1 \geq 80\%$ д. в.), II группа ($n = 17$) – умеренное снижение ($ОФВ_1 79-60\%$ д. в.) и III группа ($n = 19$) – значительное снижение ($ОФВ_1 \leq 59\%$ д. в.) (табл. 2).

Как видно из табл. 2, в результате длительной и эффективной ЭКББ улучшение вентиляционной способности легких, документируемое увеличением $ОФВ_1$, статистически значимо чаще произошло у пациентов с исходно сниженным его значением, чем среди тех, у кого показатель был в норме (23,4% против 6,1%, $p < 0,05$). При этом ухудшение легоч-

Таблица 2. Частота и выраженность динамики функциональных показателей при эффективной ЭКББ у пациентов с разным исходным состоянием вентиляционной способности легких ($n = 85$)

Table 2. Frequency and intensity of changes in functional rates after successful implantation of the endobronchial valve block in the patients with different initial state of lung ventilatory capacity ($n = 85$)

Показатели, их размерность и направление изменения	Исходное состояние вентиляционной способности легких					
	I группа норма ($n = 49$)		II группа умеренное снижение ($n = 17$)		III группа значительное снижение ($n = 19$)	
	число больных абс. (%)	выраженность $M \pm \sigma$	число больных абс. (%)	выраженность $M \pm \sigma$	число больных абс. (%)	выраженность $M \pm \sigma$
	1	2	3	4	5	6
ЖЕЛ % д. в. ↑	7 (14,3)	14,0 ± 5,5	3 (17,6)	16,0 ± 3,6	9 (47,3)*1-5	14,3 ± 4,6
ЖЕЛ % д. в. ↓	7 (14,3)	15,0 ± 3,1	1 (5,9)	13,0 ± 0,0	1 (5,3)	12,0 ± 0,0
$ОФВ_1$ % д. в. ↑	3 (6,1)	16,0 ± 6,0	4 (23,4)*1-3	12,0 ± 1,2	3 (15,8)	11,7 ± 1,2
$ОФВ_1$ % д. в. ↓	15 (30,6)	14,5 ± 4,1	3 (17,6)	13,3 ± 4,0	1 (5,3)*1-5	15,0 ± 0,0
$ОФВ_1/ЖЕЛ\%$ ↑	2 (4,0)	11,5 ± 1,0	-	-	1 (5,3)	26,0 ± 0,0
$ОФВ_1/ЖЕЛ\%$ ↓	7 (14,3)	11,6 ± 2,1	2 (11,7)	16,5 ± 3,5	1 (5,3)	15,0 ± 0,0
ПОС % д. в. ↑	5 (10,2)	20,2 ± 7,5	2 (11,7)	25,0 ± 1,0	3 (15,8)	18,7 ± 2,5
ПОС % д. в. ↓	12 (24,5)	24,5 ± 7,1	3 (17,6)	20,0 ± 1,6	1 (5,3)	29,0 ± 0,0
$СОС_{25-75}$ % д. в. ↑	1 (2,0)	28,0 ± 0,0	-	-	1 (5,3)	37,0 ± 0,0
$СОС_{25-75}$ % д. в. ↓	9 (18,4)	27,4 ± 5,5	2 (11,7)	26,5 ± 1,5	-	-
PaO_2 мм рт. ст. ↑	12 (24,5)	12,5 ± 2,9	3 (17,6)	10,7 ± 2,4	7 (36,8)	12,4 ± 3,3
PaO_2 мм рт. ст. ↓	5 (10,2)	10,8 ± 2,2	1 (5,9)	10,0 ± 0,0	1 (5,3)	8,0 ± 0,0
$SaO_2\%$ ↑	5 (10,2)	2,5 ± 0,3	1 (5,9)	3,6 ± 0,0	7 (36,8)*1-5; *3-5	3,3 ± 0,8
$SaO_2\%$ ↓	2 (4,0)	2,10 ± 0,05	1 (5,9)	3,0 ± 0,0	-	-
$PaCO_2$ мм рт. ст. ↑	2 (4,0)	3,5 ± 0,1	3 (17,6)	6,7 ± 2,5	1 (5,3)	4,0 ± 0,0
$PaCO_2$ мм рт. ст. ↓	10 (20,4)	4,3 ± 1,1	3 (17,6)	3,5 ± 0,4	4 (21,0)	3,9 ± 1,2

Примечание: ↑ – повышение показателя; ↓ – снижение показателя; серым цветом здесь и в табл. 4 выделены данные, имеющие между собой статистически значимую разницу;

*1-3 – $p < 0,05$ (φ) между I и II группами (столбцы 1 и 3); *3-5 – $p < 0,05$ (φ) между II и III группами (столбцы 3 и 5);

*1-5 – $p < 0,05$ (φ) между I и III группами (столбцы 1 и 5)

ной вентиляции наблюдалось чаще среди пациентов с исходно нормальным значением $ОФВ_1$, чем при умеренном и особенно значительном его снижении (30,6% против 5,3%, $p < 0,05$).

Аналогичная направленность прослеживается и относительно показателя жизненной емкости легких: ЖЕЛ после ЭКББ выросла чаще среди пациентов с исходно сниженной вентиляционной способностью легких (47,3 и 14,3%, $p < 0,05$), а уменьшилась реже (5,9 и 14,3%, $p > 0,05$), чем у больных с исходно нормальным $ОФВ_1$. Показатель бронхиальной проходимости ПОС также увеличивается чаще и снижается реже у пациентов с изначально нарушенной вентиляционной способностью легких по сравнению с пациентами с ее нормальным состоянием ($p > 0,05$).

Изменение показателя газообмена SaO_2 демонстрирует аналогичную динамику: его увеличение наблюдается многократно чаще у пациентов с исходно значительно сниженной вентиляционной способностью легких по сравнению с группой больных с ее умеренным снижением (36,8 и 5,9%, $p < 0,05$).

Статистически значимые отличия отсутствуют в выраженности как положительных, так и отрицательных изменений показателей при разном исходном состоянии легочной вентиляции.

Проведенное сопоставление выявило закономерное увеличение частоты положительного функционального эффекта ЭКББ с ростом степени нарушения вентиляционной способности легких у

пациентов до установки ЭК. Такая закономерность объясняется нами тем, что во время ЭКББ зажили крупные полостные образования, куда раньше попадала часть потока вдыхаемого воздуха, рассосались инфильтрация и очаговые образования в легочной ткани. Все это улучшило вентиляцию этих отделов после извлечения ЭК. Ухудшению вентиляционных параметров могло способствовать нарастание фиброза во время ЭКББ.

В табл. 3 представлена сравнительная динамика изучаемых показателей после завершения успешной ЭКББ у 46 пациентов, которым ЭК был установлен в верхние или нижние доли легких с «ограничением» процесса дыхания в 3 легочных сегментах. Изменения были зафиксированы менее чем у половины обследованных, у остальных оставаясь в пределах вариабельности.

Как видно из табл. 3, в результате ЭКББ имелась тенденция (из-за малого числа пациентов, имевших динамику показателей, статистическая значимость не определялась) более частого ухудшения вентиляционных показателей среди тех, кому был установлен ЭК в нижние отделы легких (ПОС снизилось у 19,4% пациентов с верхней и у 40,0% пациентов с нижней локализацией ЭК, а $СОС_{25-75}$ у 2,8 и 40,0% больных соответственно). Увеличение ЖЕЛ чаще наблюдается у больных с верхнедолевой локализацией ЭК, чем при нижнедолевой (36,1 и 10,0%). Различий в частоте положительной и отрицательной динамики показателей газообмена при разной локализации ЭК не выявлено. Статистически зна-

Таблица 3. Частота и выраженность изменения функциональных показателей при эффективной ЭКББ у больных при верхне- и нижнедолевой установке ЭК (n = 46)

Table 3. Frequency and intensity of changes in functional rates after successful implantation of the endobronchial valve block in the patients who had the endobronchial valve implanted to the upper and lower lobe (n = 46)

Показатели, их размерность и направление изменения	Локализация ЭК			
	верхнедолевая (n = 36)		нижнедолевая (n = 10)	
	число больных абс. (%)	выраженность М ± σ	число больных абс. (%)	выраженность М ± σ
	1	2	3	4
ЖЕЛ % д. в. ↑	13 (36,1)	14,2 ± 4,5	1 (10,0)	12,0 ± 0,0
ЖЕЛ % д. в. ↓	4 (11,1)	13,8 ± 2,9	3 (30,0)	13,7 ± 3,1
ОФВ ₁ % д. в. ↑	4 (11,1)	12,0 ± 1,2	2 (20,0)	11,0 ± 1,0
ОФВ ₁ % д. в. ↓	8 (22,2)	13,3 ± 2,0	4 (40,0)	15,8 ± 3,8
ОФВ ₁ /ЖЕЛ% ↑	1 (2,8)	12,0 ± 0,0	1 (10,0)	26,0 ± 0,0
ОФВ ₁ /ЖЕЛ% ↓	4 (11,1)	12,3 ± 1,9	2 (20,0)	11,5 ± 1,5
ПОС % д. в. ↑	6 (16,6)	18,2 ± 3,8	1 (10,0)	22,0 ± 0,0
ПОС % д. в. ↓	7 (19,4)	21,4 ± 5,0	4 (40,0)	20,0 ± 1,6
СОС ₂₅₋₇₅ % д. в. ↑	1 (2,8)	28,0 ± 0,0	1 (10,0)	37,0 ± 0,0
СОС ₂₅₋₇₅ % д. в. ↓	1 (2,8)	23,0 ± 0,0	4 (40,0)	28,3 ± 5,1
PaO ₂ мм рт. ст. ↑	12 (33,3)	11,9 ± 3,4	3 (30,0)	11,7 ± 2,1
PaO ₂ мм рт. ст. ↓	2 (5,6)	11,5 ± 2,5	1 (10,0)	9,0 ± 0,0
SaO ₂ % ↑	9 (25,0)	3,0 ± 0,9	2 (20,0)	3,3 ± 0,3
SaO ₂ % ↓	1 (2,8)	2,1 ± 0,0	-	-
PaCO ₂ мм рт. ст. ↑	3 (8,3)	5,9 ± 2,9	1 (10,0)	6,0 ± 0,0
PaCO ₂ мм рт. ст. ↓	9 (25,0)	3,8 ± 0,9	3 (30,0)	4,1 ± 0,7

чимые различия в выраженности изменений показателей при верхней и нижней локализации ЭК отсутствовали. Таким образом, снижение показателей функции дыхания в результате ЭКББ чаще имеет место при нижнедолевой локализации ЭК, что надо учитывать при планировании ЭКББ.

В связи с тем что закрытие полостей распада, а соответственно, извлечение из бронхов ЭК в связи с успешным завершением ЭКББ у исследованных пациентов наступало в различные сроки, проведено сопоставление функциональной динамики при различной длительности ЭКББ: до 6 мес., 6-11 мес. и 12 мес. и более (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что с увеличением срока ЭКББ частота положительных изменений функциональных показателей возрастает, а отрицательных – снижается. Так, увеличение интегрального показателя легочной вентиляции $ОФВ_1$ у больных с длительностью «до 6 мес.» не отмечено, при «6-11 мес.» наблюдалось в 10,5% случаев, а при «12 мес. и более» – у 20,7% больных ($p > 0,05$); снижение этого показателя было чаще у пациентов при сроке ЭКББ «до 6 мес.» – 44,4% случаев, а при «12 мес. и более» – всего в 10,3% случаев ($p < 0,05$). Такая же тенденция ЖЕЛ и теста Тиффно. Положительное влияние длительности ЭКББ на бронхиальную проходимость подтверждается сравнением числа пациентов с изменением скоростных показателей в разные сроки: при увеличении длительности ЭКББ число пациентов с улучшением ПОС возрастает ($p > 0,05$), а с ухудшением $СОС_{25-75}$ снижается ($p < 0,05$). При

сопоставлении числа пациентов с увеличением показателей газообмена – та же тенденция: число пациентов с улучшением показателей PaO_2 и SaO_2 возрастает при сроках более 6 мес. Подобные изменения могут быть связаны с целым рядом факторов: адаптацией пациентов к дыханию в новых условиях при ЭКББ и подключению резервов, что сохраняется и после удаления ЭК, в таком случае эти сроки более 6 мес.; более распространенными процессами, требовавшими длительных сроков для заживления (в том числе каверн), а после извлечения ЭК эти зоны легкого эффективно включились в процесс вентиляции.

Выраженность изменений показателей вентиляции и газообмена как в сторону увеличения, так и в сторону снижения от длительности ЭКББ не зависит (табл. 4).

Заключение

У большинства пациентов с хроническим деструктивным туберкулезом легких при эффективной ЭКББ после удаления ЭК не зафиксировано по сравнению с исходными показателями изменений показателей вентиляционной и газообменной функций – от 65,9 до 84,7% пациентов (в зависимости от показателя). У остальных пациентов установлены умеренные положительные или отрицательные изменения. Наиболее динамичными показателями вентиляционной и газообменной функций легких являлись $ОФВ_1$, ЖЕЛ, ПОС, PaO_2 и $PaCO_2$, кото-

Таблица 4. Частота и выраженность изменения функциональных показателей при разной длительности ЭКББ (n = 85)

Table 4. Frequency and intensity of changes in functional rates in case of different time of the endobronchial valve block implantation (n = 85)

Показатели, их размерность и направление изменения	Длительность ЭКББ					
	до 6 мес. (n = 18)		6-11 мес. (n = 38)		12 мес. и более (n = 29)	
	число пациентов абс. (%)	выраженность $M \pm \sigma$	число пациентов абс. (%)	выраженность $M \pm \sigma$	число пациентов абс. (%)	выраженность $M \pm \sigma$
	1	2	3	4	5	6
ЖЕЛ % д. в. ↑	1 (5,6)	10,0 ± 0,0	9 (23,7)	13,0 ± 3,4	9 (31,0)* ¹⁻⁵	16,3 ± 5,5
ЖЕЛ % д. в. ↓	2 (11,1)	15,0 ± 2,0	4 (10,5)	14,0 ± 3,5	3 (10,3)	14,7 ± 2,5
ОФВ ₁ % д. в. ↑	-	-	4 (10,5)	12,3 ± 1,3	6 (20,7)	13,5 ± 4,8
ОФВ ₁ % д. в. ↓	8 (44,4)	13,5 ± 3,2	8 (21,0)	14,9 ± 4,5	3 (10,3)* ¹⁻⁵	15,0 ± 4,1
ОФВ ₁ /ЖЕЛ% ↑	1 (5,6)	11,0 ± 0,0	-	-	2 (6,7)	19,0 ± 7,0
ОФВ ₁ /ЖЕЛ% ↓	5 (27,8)	12,8 ± 3,8	2 (5,2)* ¹⁻³	13,5 ± 2,5	3 (10,3)	12,7 ± 2,1
ПОС % д. в. ↑	1 (5,6)	15,0 ± 0,0	4 (10,5)	20,8 ± 4,3	5 (17,2)	21,8 ± 7,0
ПОС % д. в. ↓	3 (16,7)	18,7 ± 2,6	7 (18,4)	22,1 ± 8,5	6 (20,7)	22,0 ± 4,6
СОС ₂₅₋₇₅ д. в. ↑	1 (5,6)	28,0 ± 0,0	-	-	1 (3,4)	37,0 ± 0,0
СОС ₂₅₋₇₅ д. в. ↓	5 (27,8)	25,2 ± 4,3	4 (10,5)	28,5 ± 5,7	2 (6,7)* ¹⁻⁵	30,0 ± 2,0
PaO ₂ мм рт. ст. ↑	3 (16,7)	12,7 ± 3,9	10 (26,3)	12,4 ± 2,2	9 (31,0)	11,9 ± 3,5
PaO ₂ мм рт. ст. ↓	2 (11,1)	11,5 ± 2,5	1 (5,6)	9,0 ± 0,0	3 (10,3)	10,7 ± 1,7
SaO ₂ % ↑	1 (5,6)	2,3 ± 0,0	6 (15,8)	3,0 ± 0,6	6 (20,7)	3,2 ± 0,9
SaO ₂ % ↓	1 (5,6)	2,1 ± 0,0	-	-	1 (3,4)	3,0 ± 0,0
PaCO ₂ мм рт. ст. ↑	3 (16,7)	5,8 ± 3,0	1 (2,6)	3,6 ± 0,0	2 (6,7)	5,0 ± 1,0
PaCO ₂ мм рт. ст. ↓	4 (22,2)	4,1 ± 1,7	8 (21,0)	4,0 ± 0,9	5 (17,2)	4,0 ± 0,7

Примечание: * – $p < 0,05$ (φ) между числом пациентов в указанных колонках

рые изменялись у 27-34% пациентов (в зависимости от показателя). Вентиляционная способность легких, по динамике интегрального показателя $ОФВ_1$, чаще ухудшалась, чем улучшалась (у 22,3 и 11,8% соответственно), ухудшение происходит преимущественно по обструктивному типу. Динамика ЖЕЛ чаще была направлена в сторону улучшения, чем ухудшения (у 22,3 и 10,6% соответственно), что способствовало более частому улучшению показателей оксигенации крови, чем их снижению – PaO_2 (у 25,9 и 8,2% соответственно) и SaO_2 (у 15,3 и 3,5% соответственно). Показатель $PaCO_2$ чаще снижался, чем повышался (20,0 и 7,0%).

В результате длительной и эффективной ЭКББ улучшение вентиляционной способности легких, документируемое увеличением $ОФВ_1$, статистически значимо чаще произошло у пациентов с исходно сниженным его значением, чем среди тех, у кого показатель был в норме (23,4% против 6,1%, $p < 0,05$). При этом ухудшение легочной вентиляции наблюдалось чаще среди пациентов с исходно нормальным значением $ОФВ_1$, чем при значительном его снижении (30,6% против 5,3%, $p < 0,05$).

Аналогичная направленность прослеживалась относительно показателя жизненной емкости легких: ЖЕЛ после завершения ЭКББ выросла чаще среди пациентов с исходно сниженной вентиляционной способностью легких (47,3 и 14,3%, $p < 0,05$), а уменьшилась реже (5,9 и 14,3%, $p > 0,05$), чем у больных с исходно нормальным $ОФВ_1$. Установлено, что снижение показателей функции дыхания в результате ЭКББ чаще имеет место при нижнедо-

левой локализации каверн и, соответственно, нижедолевой установке ЭК, что надо учитывать при планировании ЭКББ.

При увеличении длительности ЭКББ частота положительных изменений функциональных показателей возрастает, а отрицательных – снижается. Так, увеличения $ОФВ_1$ у больных с длительностью «до 6 мес.» не отмечено, при «6-11 мес.» наблюдалось в 10,5% случаев, а при «12 мес. и более» – у 20,7% больных ($p > 0,05$). Такая же тенденция ЖЕЛ, теста Тиффно, ПОС, PaO_2 и SaO_2 . Так как длительность ЭКББ связана с распространенностью и тяжестью поражения, то заживление такого процесса чаще проявляется улучшением функциональных и газообменных функций, чем заживление ограниченного процесса, произошедшее в короткий срок. Чем больше исходная выраженность вентиляционных нарушений, зона распространения специфического деструктивного процесса, что отражается в длительности ЭКББ, тем чаще наблюдаются положительные и реже отрицательные сдвиги функциональных показателей по завершении ЭКББ.

Следовательно, при туберкулезе легких значительная выраженность функциональных расстройств и значительная распространенность специфического процесса не должны являться препятствием к проведению ЭКББ при наличии показаний. Проведение ЭКББ в таких условиях может не только способствовать заживлению каверн, но и привести к улучшению дыхательных и газообменных функций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канаев В. В. Общие вопросы методики исследования и критерии оценки показателей дыхания / под ред. Л. Л. Шика, Н. Н. Канаева – Л., 1980. – С. 21-36.
2. Левин А. В., Сеймак Е. А., Зимонин П. Е., Краснов Д. В., Яичников В. П. Применение остеопластической торакопластики и эндобронхиального клапана в комплексном лечении больных с деструктивным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 7. – С. 41-44.
3. Ловачева О. В., Шумская И. Ю., Туровцева Ю. В., Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Эргешов А. Э. Новые возможности нехирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2013. – Т. 90. – № 4. – С. 012-018.
4. Неведов В. Б., Шергина Е. А., Саморукова М. В. Воспроизводимость определения газов и кислотно-основного состояния артериализованной капиллярной крови // Туб. и болезни легких. – 2009. – № 7. – С. 37-41.
5. Попова Л. А., Шергина Е. А., Ловачева О. В., Шабалина И. Ю., Багдасарян Т. Р., Сидорова Н. Ф. Изменения функционального статуса легких в ранний период эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных хроническим деструктивным туберкулезом // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 332-340.
6. Склюев С. В., Краснов Д. В. Оценка влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания на примере больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 49-52.

REFERENCES

1. Kanaev V.V. *Obschie voprosy metodiki issledovaniya i kriterii otsenki pokazateley dykhaniya*. [General issues of testing methods and evaluation criteria of respiration rates]. L.L. Shik, N.N. Kanaev, eds. Leningrad, 1980, pp. 21-36.
2. Levin A.V., Tseymakh E.A., Zimonin P.E., Krasnov D.V., Yaichnikov V.P. Osteoplastic thoracoplasty and endobronchial valve in the comprehensive treatment of patients with destructive pulmonary drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 7, pp. 41-44. (In Russ.)
3. Lovacheva O.V., Shumskaya I.Yu., Turovtseva Yu.V., Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Ergeshov A.E. New opportunities of non-surgery treatment of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 4, pp. 012-018. (In Russ.)
4. Nefedov V.B., Shergina E.A., Samorukova M.V. Repeatability of testing gases and pH of arterial capillary blood. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, no. 7, pp. 37-41. (In Russ.)
5. Popova L.A., Shergina E.A., Lovacheva O.V., Shabalina I.Yu., Bagdasaryan T.R., Sidorova N.F. Changes in the lung functions in the early period of endobronchial valve block in those suffering from chronic destructive tuberculosis. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 3, pp. 332-340. (In Russ.)
6. Sklyuev S.V., Krasnov D.V. Evaluation of impact by valve bronchial blocking on the external respiration using the example of infiltrate destructive pulmonary tuberculosis patients. *Pulmonologiya*, 2013, no. 5, pp. 49-52. (In Russ.)

7. Склюев С. В., Краснов Д. В. Применение эндобронхиального клапана в комплексном лечении больных с неэффективно леченным деструктивным инфильтративным туберкулезом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011, № 2. – С. 101-103.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Издание третье. Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Баласаниянц Г. С., Богородская Е. М., Борисов С. Е., Валиев Р. Ш., Казенный Б. Я., Казиминова Н. Е., Краснов В. А., Ловачева О. В., Малиев Б. М., Марьяндышев А. О., Морозова Т. И., Самойлова А. Г., Севастьянова Э. В., Скорняков С. Н., Смердин С. В., Стаханов В. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э. М., 2015. – 68с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/3final.pdf
9. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. Российское общество фтизиатров / Ловачева О. В., Елкин А. В., Зимонин П. Е., Краснов Д. В., Краснов В. А., Левин А. В., Склюев С. В., Скорняков С. Н., Степанов Д. В., Цеймах Е. А., Шумская И. Ю. – М.: НЬЮ-ТЕРРА, 2015. – С. 25 http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf
10. Darwiche K., Karpf-Wissel R., Eisenmann S., Aigner C., Welter S., Zarogoulidis P., Hohenforst-Schmidt W., Freitag L., Oezkan F. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in low-FEV1 patients // *Respiration*. – 2016. – Vol. 92, № 6. – P. 414-419.
11. Herth F. J., Noppen M., Valipour A., Leroy S., Vergnon J. M., Ficker J. H., Egan J. J., Gasparini S., Agusti C., Holmes-Higgin D., Ernst A. International VENT Study Group. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39, № 6.
12. Iftikhar I. H., McGuire F. R., Musani A. I. Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis // *Chron. Respir. Dis.* – 2014. – Vol. 11, № 4. – P. 237-245. doi: 10.1177/1479972314546766. Review.
13. Shah P. L., Herth F. J. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69, № 3. – P. 280-286. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203743. Review.
14. Slavkovska K. Krvne plyny a acidobazicka rovnovaha // *Funkcia dychania v laboratornej a klinickej praxi* – Vidavatelstvo Osveta, 1982. – P. 124-156.
15. Standardization of lung function tests. Report Working Party European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society // *Eur. Respir. J.* – 1993. – Vol. 6. – P. 1-121.
7. Sklyuev S.V., Krasnov D.V. Use of endobronchial valve in the complex treatment of destructive infiltrative pulmonary tuberculosis patients after treatment failure. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN*, 2011, no. 2, pp. 101-103. (In Russ.)
8. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. 3rd Edition. Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Balasanyants G.S., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E., Valiev R.Sh., Kazenny B.Ya., Kazimirova N.E., Krasnov V.A., Lovacheva O.V., Maliev B.M., Maryandyshv A.O., Morozova T.I., Samoylova A.G., Sevastyanova E.V., Skorniyakov S.N., Smerdin S.V., Stakhanov V.A., Chernousova L.N., Ergeshov A.E. Moscow, 2015, 68 p. Available at: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/3final.pdf
9. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozheniy*. [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. Rossiyskoye Obschestvo Ftiziatrov Publ., Lovacheva O.V., Elkin A.V., Zimonin P.E., Krasnov D.V., Krasnov V.A., Levin A.V., Sklyuev S.V., Skorniyakov S.N., Stepanov D.V., Tseymakh E.A., Shumskaya I.Yu. Moscow, New Terra Publ., 2015, pp. 25 Available at: http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf
10. Darwiche K., Karpf-Wissel R., Eisenmann S., Aigner C., Welter S., Zarogoulidis P., Hohenforst-Schmidt W., Freitag L., Oezkan F. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in low-FEV1 patients. *Respiration*, 2016, vol. 92, no. 6, pp. 414-419.
11. Herth F.J., Noppen M., Valipour A., Leroy S., Vergnon J.M., Ficker J.H., Egan J.J., Gasparini S., Agusti C., Holmes-Higgin D., Ernst A. International VENT Study Group. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 39, no. 6.
12. Iftikhar I.H., McGuire F.R., Musani A.I. Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Chron. Respir. Dis.*, 2014, vol. 11, no. 4, pp. 237-245. doi: 10.1177/1479972314546766. Review
13. Shah P.L., Herth F.J. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax*, 2014, vol. 69, no. 3, pp. 280-286. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203743. Review.
14. Slavkovska K. Krvne plyny a acidobazicka rovnovaha. *Funkcia dychania v laboratornej a klinickej praxi*, Vidavatelstvo Osveta, 1982, pp. 124-156.
15. Standardization of lung function tests. Report Working Party European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.*, 1993, vol. 6, pp. 1-121.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Попова Л. А.

кандидат медицинских наук, старший научный
сотрудник клинко-диагностического отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-48.
E-mail: fdcniit@yandex.ru

Шергина Е. А.

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
функциональной диагностики клинко-диагностического
отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-48.
E-mail: fdcniit@yandex.ru

Багдасарян Т. Р.

кандидат медицинских наук, заведующая
1-м терапевтическим отделением отдела фтизиатрии.
Тел.: 8 (499) 785-90-52.

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Popova L.A.

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Clinical Diagnostic Department.
Phone: +7 (499) 785-90-48.
Email: fdcniit@yandex.ru

Shergina E.A.

Candidate of Medical Sciences,
Head of Functional Diagnostics Unit
of Clinical Diagnostics Department.
Phone: +7 (499) 785-90-48.
Email: fdcniit@yandex.ru

Bagdasaryan T.R.

Candidate of Medical Sciences,
Head of First Therapy Unit of Phthisiology Department.
Phone: +7 (499) 785-90-52.

Черных Н. А.

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела фтизиатрии.
Тел.: 8 (499) 785-90-71.

Сидорова Н. Ф.

кандидат медицинских наук, врач отделения эндоскопии.

Ловачева О. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний»,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
E-mail: lovoll@yandex.ru

Chernykh N.A.

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Phthisiology Department.
Phone: +7 (499) 785-90-71.

Sidorova N.F.

Candidate of Medical Sciences,
Doctor of Endoscopy Department.

Lovacheva O.V.

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Chief Researcher.
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473
Email: lovoll@yandex.ru

Поступила 04.02.2018

Submitted as of 04.02.2018

ВЫЗОВ

привычному подходу

ТИВИКАЙ — ингибитор интегразы ВИЧ второго поколения, бросающий вызов привычному подходу

- Быстрая и устойчивая эффективность¹⁻⁴
- Высокий барьер для развития резистентности¹⁻⁴
- Хорошая переносимость и низкая частота прерывания терапии¹⁻⁴
- Прием один раз в сутки^{5,*}

Краткая инструкция по применению препарата Тивикай®

Торговое наименование препарата: Тивикай®/Tivicay®. **Регистрационный номер:** ЛП-002536. **МНН:** Долуегравир/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активного вещества: долуегравир натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долуегравира). **Показания к применению:** Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к долуегравиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилидом или пилосиканидом, детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность легкой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай®, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай®. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Препарат Тивикай® можно применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. ВИЧ-инфицированным пациентам рекомендован отказ от грудного вскармливания детей, чтобы избежать вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. **Способ применения и дозы:** Препарат Тивикай® можно принимать независимо от приема пищи. **Взрослым (от 18 лет и старше)** пациентам без резистентности к ингибиторам интегразы (ИИИ) рекомендованная доза препарата Тивикай® - 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, неврирапином, рифампицином и тигранавиром в сочетании с рилонавиром - 50 мг 2 раза в сутки; пациентам с резистентностью к ИИИ (документированной или подозреваемой клинически) - 50 мг 2 раза в сутки. **Детям в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более,** которые ранее не получали лечения ИИИ, рекомендованная доза препарата Тивикай® - 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай® детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИИИ. **Побочные действия:** головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головокружение, рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, суицидальные мысли или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). В течение первой недели лечения препаратом Тивикай® отмечалось повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражало изменений скорости клубочковой фильтрации. **Передозировка:** Данные о передозировке препарата Тивикай® ограничены. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долуегравир выводится главным образом

путем метаболита УДФ-ПТ1А1. Долуегравир также является субстратом УДФ-ПТ1А3, УДФ-ПТ1А9, CYP3A4, Pgp и BSGP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долуегравира в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай® и других лекарственных препаратов, которые ингибируют УДФ-ПТ1А1, УДФ-ПТ1А3, УДФ-ПТ1А9, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долуегравира в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавирензом (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, неврирапином, тигранавиром/рилонавиром, рифампицином, карбамазепином, феноксином, фенобарбиталом и зверобоем продырявленным. Рекомендуется применять препарат Тивикай® за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидов, содержащих поливалентные катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих пищевых добавок. Препарат Тивикай® повышает концентрации метформина. **Особые указания:** При применении ИИИ, в том числе препарата Тивикай®, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует принять во внимание, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, в том числе препарат Тивикай®, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, обычно во время начала АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом; могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачный флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, снабженный полиэтиленовой термозащелкиваемой пленкой и навешивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

* При совместном приеме с определенными препаратами или при подтвержденной резистентности к ИИИ рекомендованная доза Тивикай® - 50 мг дважды в день.
Литература: 1. Walmsley S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-1816. 2. Clotet B et al. on behalf of the IN114915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 3. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9868):735-743. 4. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Тивикай®.

RU/DLG/0089/18 19.09.2018

Реклама



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат GSK обращайтесь в АО «БилайсСмилклайн Трейдинг» по адресу: 125167, Москва, Ленинградский проспект, д. 37 а, стр. 4, либо по тел.: (495) 777-89-00, факсу (495) 777-89-01, электронной почте: EASU.PV4sales@viiiv.com.



ВКЛАД ТРУДОВОЙ МИГРАЦИИ В ЭПИДЕМИЧЕСКУЮ СИТУАЦИЮ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ

И. С. ЛАПШИНА¹, Д. И. МАРАПОВ², С. В. КОСТРОМЦОВ¹, Т. В. МЯКИШЕВА³, Б. У. САЛИХОВ¹

¹ТБУЗ Калужской области «Областная клиническая туберкулезная больница», г. Калуга, Россия

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, Россия

³ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Смоленск, Россия

Цель исследования: изучить влияние миграционных процессов на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Калужской области.

Материалы и методы. Проанализирована генеральная совокупность мигрантов, обследованных на туберкулез в 2009-2017 гг. в Калужской области, а также совокупность мигрантов с выявленным во время обследования туберкулезом.

Результаты. Представлены данные анализа обследования на туберкулез мигрантов в Калужской области. Установлено возрастающее влияние больных туберкулезом иностранных граждан на региональную эпидемическую ситуацию по данному заболеванию. Изучена этническая, половозрастная структура мигрантов, больных туберкулезом, а также клинические особенности течения туберкулеза у иностранных граждан.

Ключевые слова: туберкулез, трудовые мигранты, заболеваемость туберкулезом

Для цитирования: Лапшина И. С., Марапов Д. И., Костромцов С. В., Мякишева Т. В., Салихов Б. У. Вклад трудовой миграции в эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Калужской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 45-51. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-45-51

IMPACT OF LABOR MIGRATION ON TUBERCULOSIS SITUATION IN THE KALUGA REGION

I. S. LAPSHINA¹, D. I. MARAPOV², S. V. KOSTROMTSOV¹, T. V. MYAKISHEVA³, B. U. SALIKHOV¹

¹Kaluga Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Kaluga, Russia

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

³Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

The objective of the study: to investigate the impact of migration on tuberculosis situation in the Kaluga Region.

Subjects and methods. The article analyzes the general population of migrants examined for tuberculosis in 2009-2017 in the Kaluga Region, as well as the total number of migrants in whom tuberculosis was detected.

Results. Data on examination of migrants for tuberculosis in the Kaluga Region were analyzed. It was found out that the impact provided by foreign citizens ill with tuberculosis on the local tuberculosis situation was growing. Ethnicity, gender and age structure of migrants ill with tuberculosis were studied as well as a specific clinical course of tuberculosis in foreign citizens.

Key words: tuberculosis, labor migrants, tuberculosis incidence

For citations: Lapshina I.S., Marapov D.I., Kostromtsov S.V., Myakisheva T.V., Salikhov B.U. Impact of labor migration on tuberculosis situation in the Kaluga Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 11, P. 45-51. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-45-51

Близость к Москве и развитая инфраструктура делают Калужскую область привлекательной для трудовой миграции. В нашей стране отсутствуют нормативные документы, регулирующие мероприятия по предупреждению и лечению туберкулеза у лиц, не являющихся гражданами России [2]. При этом увеличивается число иностранных граждан, больных туберкулезом, проходящих лечение в организациях здравоохранения Российской Федерации. Ежегодно 26-27% иностранных граждан, у которых выявлен туберкулез, получают лечение в противотуберкулезных диспансерах России [4]. Программа государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи рассчитана на граждан России [3]. Полис добровольного медицинского страхования, который с 2015 г. должны иметь все иностранные граждане и лица без гражданства, находящиеся на территории России с целью осуществления трудовой деятельности, не предусматривает оплату медицинских услуг по диагностике и лечению туберкулеза.

В соответствии с Постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 "Профилактика туберкулеза"» иностранные граждане и лица без гражданства при обращении за получением разрешения на временное проживание на территории Российской Федерации, вида на жительство, гражданства или разрешения на работу в Российской Федерации во внеочередном порядке проходят периодический медицинский осмотр на туберкулез, а далее – 1 раз в год [3]. По результатам рентгенологического обследования иностранному гражданину выдается справка об отсутствии у него туберкулеза. В случае выявления признаков туберкулеза мигрант направляется на дообследование для уточнения диагноза.

Цель исследования: изучение влияния миграционных процессов на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Калужской области.

Материалы и методы

Результаты исследования

Проанализированы ежемесячные и годовые отчеты ГБУЗ «Областная клиническая туберкулезная больница» Калужской области – формы № 8 и № 33 с 2009 по 2017 г., а также «Журнал учета мигрантов, направленных на дообследование» (2011-2017 гг.), содержащий сведения о прибывших иностранных гражданах, у которых выявлены рентгенологические признаки, похожие на туберкулез, в связи с чем они были направлены на дообследование для уточнения диагноза. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 20. Сравнение относительных показателей выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона [1].

Проанализировано общее число иностранных граждан, обратившихся в поликлиническое отделение ГБУЗ Калужской области «Областная клиническая туберкулезная больница» (ОКТБ) для прохождения медицинского обследования на туберкулез с целью получения регистрации временного проживания, вида на жительство, разрешения на работу или патента на работу. Учет числа иностранных граждан, обратившихся для медицинского обследования на туберкулез, ведется в Калужской области с 2009 г. Из табл. 1 следует, что с 2009 по 2017 г. число мигрантов значительно возросло.

Учет мигрантов, направленных на дообследование в ОКТБ, ведется с 2011 г. Число мигрантов,

Таблица 1. Число обследованных в ОКТБ мигрантов и выявленных среди них больных туберкулезом (абс., %)

Table 1. The number of migrants examined in Regional Clinical Tuberculosis Hospital and detected cases of tuberculosis among them (abs., %)

Годы	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Обследовано всего мигрантов	20 831	20 368	23 714	30 256	33 246	39 917	42 597	40 690	30 090
Направлены на дообследование	Учет не велся	Учет не велся	274 1,2%	381 1,3%	439 1,3%	418 1%	494 1,2%	440 1,1%	436 1,4%
- в т.ч. не явились на дообследование	Учет не велся	Учет не велся	104 37,9%	178 46,7%	204 46,5%	62 14,8%	86 17,4%	19 4,3%	17 3,8%
При дообследовании выявлен туберкулез	38 0,2%	50 0,2%	67 0,3%	99 0,3%	108 0,3%	103 0,3%	131 0,3%	90 0,2%	110 0,3%
Территориальная заболеваемость туберкулезом, случаев на 100 тыс. постоянного населения	68,6	65,0	61,1	59,6	60,6	62,1	53,9	40,3	40,1
Доля мигрантов в структуре территориального показателя заболеваемости, %	9,0	10,4	11,2	15,8	17,7	16,0	20,7	22,0	27,0

направленных на дообследование, возросло с 2011 г. почти в 2 раза и в 2017 г. составило 436 человек, что существенно увеличило нагрузку на противотуберкулезную службу. При этом динамика доли мигрантов, направленных на дообследование, была незначительной: показатель в среднем составлял 1,2%.

Изучив изменения доли мигрантов, не явившихся на дообследование, в структуре направленных для его прохождения установлено статистически значимое снижение процента неявки на дообследование за исследуемый период ($p < 0,001$). Важно отметить, что дальнейший учет этой когорты иностранных граждан не ведется, сведения о них не передаются в Федеральную миграционную службу и службу Роспотребнадзора. Поэтому существует риск, что эти люди могут пройти обследование незаконным путем или перейти «на нелегальное положение».

Абсолютное число иностранных граждан, у которых при дообследовании был выявлен туберкулез, выросло с 38 человек в 2009 г. до 110 человек в 2017 г. При этом доля выявленных больных туберкулезом среди всех обследованных иностранных граждан в указанный период была стабильной, составляя от 0,2 до 0,3%.

Показатель заболеваемости туберкулезом среди мигрантов увеличивался с каждым годом. В 2017 г.

его значение составило 365,6 случая на 100 тыс. обследованных иностранных граждан, что более чем в 10 раз больше, чем заболеваемость туберкулезом среди постоянного населения Калужской области за тот же год, составившая 24,7 на 100 тыс. постоянного населения. На рис. 1 представлена динамика заболеваемости туберкулезом среди мигрантов по данным обследования за 2009-2017 гг.

Изменения заболеваемости туберкулезом среди мигрантов в течение исследуемого периода были

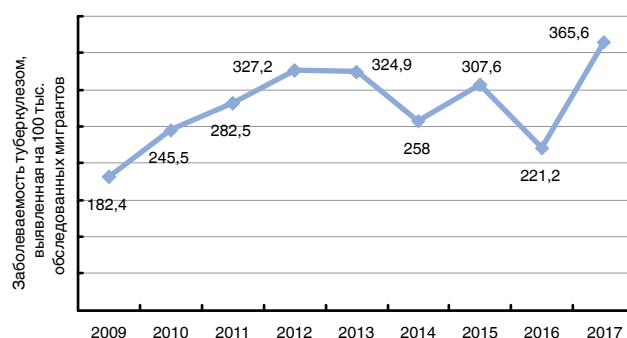


Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулезом среди мигрантов за 2009-2017 гг.

Fig. 1. Changes in tuberculosis incidence in migrants during 2009-2017

статистически значимыми ($p < 0,01$). Минимальный уровень заболеваемости отмечался в 2009 г. (182,4 случая на 100 тыс. обследованных мигрантов), максимальный – в 2017 г. (365,6 случая на 100 тыс. обследованных мигрантов).

Территориальный показатель заболеваемости в Калужской области в 2009-2017 гг., рассчитанный по данным отчетной формы № 8, характеризовался постепенным снижением с 68,6 до 40,1 случая на 100 тыс. населения. При этом доля иностран-

ных граждан в структуре территориальной заболеваемости, напротив, увеличивалась с 9,0 до 27%, наблюдаемый рост был статистически значимым ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о возрастающей роли миграционных процессов в ухудшении эпидемической обстановки по туберкулезу в Калужской области.

Результаты наблюдения за больными туберкулезом мигрантами за последние 5 лет представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты наблюдения за мигрантами, больными туберкулезом (абс., %)

Table 2. Results of follow-up over migrants ill with tuberculosis (abs., %)

Критерии	Годы					Всего
	2013	2014	2015	2016	2017	
Число мигрантов, больных туберкулезом, в т.ч.:	108	103	131	90	110	542 100%
- получили лечение от туберкулеза в полном объеме в Калужской области	28 25,9%	17 16,5%	27 20,6%	27 30%	23 20,9%	122 22,5%
- умерли от туберкулеза	1 0,9%	1 0,9%	1 0,7%	3 3,3%	0	6 1,1%
- не приступили к лечению или прервали его	79 73,2%	85 82,6%	103 78,7%	60 66,7%	87 79,1%	414 76,4%

Согласно полученным данным, прошли полный курс лечения от туберкулеза в учреждениях здравоохранения Калужской области за 2013-2017 гг. только 22,5% мигрантов. За исключением умерших от туберкулеза, 76,4% больных мигрантов не приступили к лечению или прервали его.

Проанализирована структура больных по этническому, гендерному и возрастному признакам. Исследуемый период составил с 2013 по 2017 г., так как учет сведений о мигрантах с выявленным туберкулезом осуществлялся в ОКТБ только с 2013 г.

При анализе структуры больных туберкулезом иностранных граждан по полу установлено, что большинство из них составляли мужчины (84,8%), доля женщин была существенно ниже (15,2%) (табл. 3).

Таблица 3. Распределение мигрантов, больных туберкулезом, по полу (абс., %)

Table 3. Gender breakdown of migrants ill with tuberculosis (abs., %)

Годы	2013	2014	2015	2016	2017	Всего
Мужчины	94 87%	96 93,2%	105 80,2%	81 90%	84 76%	460 84,8%
Женщины	14 13%	7 6,8%	26 19,8%	9 10%	26 24%	82 15,2%

На рис. 2 сопоставлена динамика заболеваемости мигрантов туберкулезом в зависимости от пола.

Проведенный анализ показал, что различия заболеваемости туберкулезом среди мигрантов (мужчин и женщин) в динамике характеризовались периодическими изменениями. В 2013 г. заболеваемость была выше среди мужчин, различия были статисти-

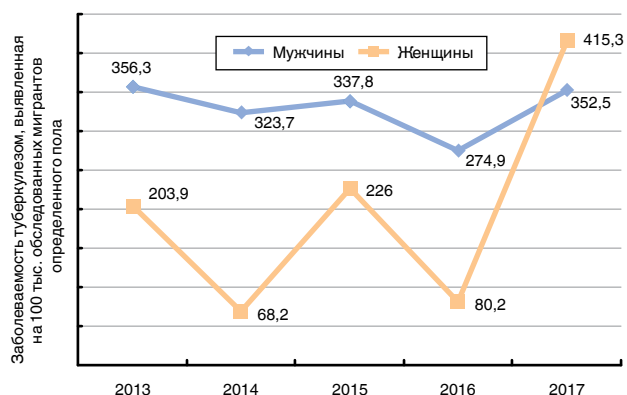


Рис. 2. Динамика заболеваемости туберкулезом среди мигрантов разного пола за 2013-2017 гг.

Fig. 2. Changes in tuberculosis incidence among migrants of different genders during 2013-2017

стически значимыми ($p = 0,048$). В последующие четные годы (2014, 2016) частота случаев туберкулеза среди мигрантов была существенно выше среди мужчин ($p < 0,01$). В нечетные годы (2015, 2017) различия были статистически незначимыми ($p = 0,065$ и $p = 0,465$). При этом по данным за 2017 г. заболеваемость туберкулезом оказалась выше среди женщин, составив 415,3 на 100 тыс. обследованных мигрантов женского пола (среди мужчин за тот же год – 352,5 на 100 тыс. обследованных).

При оценке заболеваемости туберкулезом среди мигрантов-мужчин в динамике статистически значимые различия отсутствовали ($p = 0,443$), что свидетельствует о стабильном уровне данного показателя. Напротив, колебания заболеваемости туберкулезом среди мигрантов-женщин оказались

статистически значимыми ($p < 0,01$), минимальный уровень заболеваемости отмечался в 2014 г. и составлял 68,2 на 100 тыс. обследованных мигрантов женского пола. Максимум заболеваемости отмечался в 2017 г. и составлял 415,3 на 100 тыс. обследованных.

При анализе возрастной структуры больных туберкулезом все пациенты были разделены на 2 группы: трудоспособные (18-54 года – женщины, 18-59 лет – мужчины) и нетрудоспособные (55 лет и старше – женщины, 60 лет и старше – мужчины). Среди мигрантов, больных туберкулезом, доля трудоспособных граждан составила 96,8%, а доля нетрудоспособных – 3,2% (табл. 4).

Таблица 4. Распределение больных туберкулезом среди мигрантов (абс., %)

Table 4. Distribution of tuberculosis cases among migrants (abs., %)

Возрастные периоды	Годы					Всего
	2013	2014	2015	2016	2017	
Трудоспособный возраст	105 97,2%	98 95,1%	124 94,6%	89 98%	109 99,1%	525 96,8%
Нетрудоспособный возраст	3 2,8%	5 4,9%	7 5,4%	1 2%	1 0,9%	17 3,2%

Показатели заболеваемости туберкулезом среди трудоспособных и нетрудоспособных мигрантов в динамике представлены на рис. 3.

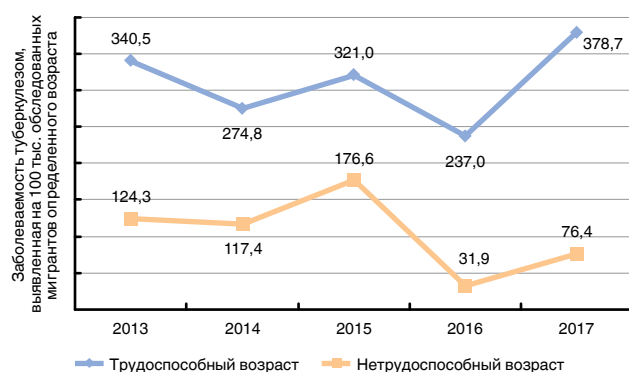


Рис. 3. Динамика заболеваемости туберкулезом среди мигрантов разного возраста за период с 2013 по 2017 г.

Fig. 3. Changes in tuberculosis incidence among migrants of different ages during 2013-2017

Общий показатель заболеваемости за 2013-2017 гг. среди мигрантов трудоспособного возраста составил 306,2 на 100 тыс. обследованных, а среди мигрантов нетрудоспособного возраста оказался почти в 3 раза ниже – 112,8 на 100 тыс. обследованных. Различия показателей были статистически значимыми ($p < 0,001$).

При сравнении заболеваемости туберкулезом мигрантов трудоспособного и нетрудоспособного возраста за разные годы тенденция, выявленная

для общих показателей, подтверждалась, однако различия годовых показателей были статистически незначимыми ($p > 0,05$), за исключением данных за 2016 г. ($p = 0,019$).

Изменения заболеваемости туберкулезом среди обследованных мигрантов трудоспособного возраста за 2013-2017 гг. были статистически значимыми ($p = 0,01$), а среди мигрантов нетрудоспособного возраста – незначительными ($p = 0,487$).

На рис. 4 сопоставлены значения заболеваемости туберкулезом среди обследованных мигрантов в зависимости от страны выезда. Различия показателей среди мигрантов, прибывших из разных стран, были статистически значимыми ($p < 0,001$).

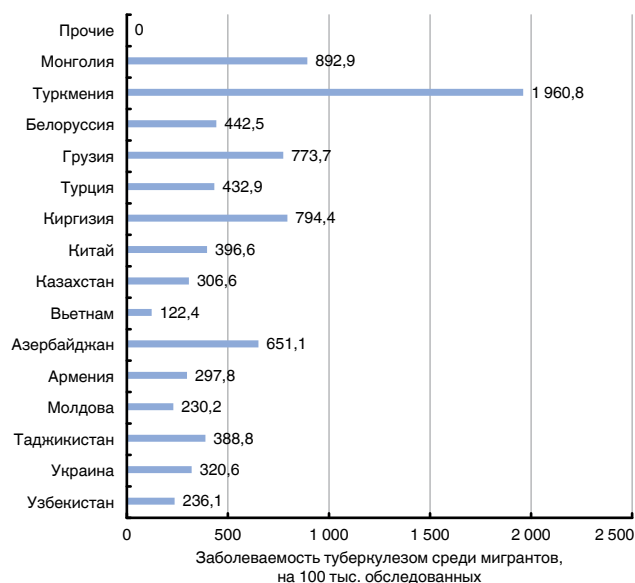


Рис. 4. Сравнение общей заболеваемости туберкулезом за 2013-2017 гг. среди обследованных мигрантов в зависимости от страны выезда

Fig. 4. Comparison of total tuberculosis incidence for 2013-2017 among examined migrants depending on the country of origin

Исходя из полученных данных, наибольшей частотой случаев туберкулеза, выявленного при обследовании, отличались мигранты, прибывшие из Туркмении (1 960,8 на 100 тыс. обследованных мигрантов). На втором месте были прибывшие из Монголии (892,9 на 100 тыс. обследованных мигрантов), на третьем – прибывшие из Киргизии (794,4 на 100 тыс. обследованных мигрантов). Наименьшие значения заболеваемости туберкулезом отмечались среди мигрантов из Вьетнама (122,4 на 100 тыс. обследованных), Молдовы (230,2 на 100 тыс. обследованных) и Узбекистана (236,1 на 100 тыс. обследованных).

Рассмотрели распределение мигрантов, больных туберкулезом, по районам Калужской области (рис. 5).

Установлено, что наибольшее число больных туберкулезом мигрантов локализовалось в Боровском, Жуковском, Малоярославецком районах, г. Калуге

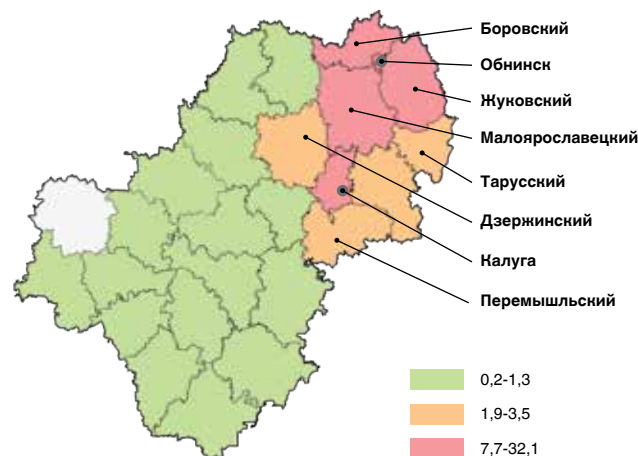


Рис. 5. Распределение мигрантов, больных туберкулезом, по районам Калужской области

Fig. 5. Distribution of migrants ill with tuberculosis as per districts of the Kaluga Region

и Обнинске. Вероятно, это объясняется большим притоком трудовых мигрантов в эти районы в связи с близостью с Москвой. Важно отметить, что часто место временной регистрации проживания у ми-

грантов не является местом фактического жительства, что значительно усложняет привлечение их к лечению.

Далее были изучены клинико-рентгенологические особенности туберкулезного процесса среди мигрантов. Из табл. 5 следует, что у мигрантов чаще всего выявлялся инфильтративный туберкулез (86,5%). Значительно реже диагностировался очаговый (6,6%) и диссеминированный (3,5%) туберкулез легких. Такие процессы, как туберкулема, плеврит, фиброзно-кавернозный туберкулез, казеозная пневмония, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и цирротический туберкулез легких, регистрировались в единичных случаях.

Динамика доли больных, выделяющих микобактерии (МБТ+) с мокротой, а также пациентов с распадом легочной ткани (CV+) среди мигрантов за 2013-2017 гг. представлена в табл. 6.

В соответствии с полученными результатами, доля МБТ+ среди мигрантов с туберкулезом за весь исследуемый период составляла 12,2%, минимальный показатель отмечался в 2014 г. (6,8%), а максимальный – в 2017 г. (22,7%). Доля деструктивных процессов (CV+) среди всех случаев туберкулеза за

Таблица 5. Клинические формы туберкулеза у мигрантов (абс., %)

Table 5. Clinical forms of tuberculosis in migrants (abs., %)

Форма туберкулеза	Годы					Всего
	2013	2014	2015	2016	2017	
Инфильтративный	94 87%	90 87,5%	112 85,4%	76 84,4	97 88,2%	469 86,5%
Очаговый	8 7,4%	7 6,8%	13 9,9%	2 2,2%	6 5,4%	36 6,6%
Диссеминированный	3 2,8%	4 3,9%	4 3,1%	4 4,6%	4 3,6%	19 3,5%
Туберкулема	0	0	1 0,8%	0	0	1 0,2%
Туберкулезный плеврит	0	1 0,9%	0	2 2,2%	0	3 0,5%
ФКТ	1 0,9%	1 0,9%	1 0,8%	2 2,2%	1 0,9%	6 1,3%
Казеозная пневмония	0	0	0	1 1,1%	0	1 0,2%
Цирротический	2 1,9%	0	0	2 2,2%	0	4 0,7%
ТВГЛУ	0	0	0	1 1,1%	2 1,9%	3 0,5%

Таблица 6. Динамика доли случаев бактериовыделения (МБТ+) и деструктивных процессов (CV+) в структуре случаев выявленного туберкулеза среди мигрантов (абс., %)

Table 6. Changes in the number of cases with bacillary excretion (MTB+) and destruction (CV+) among new tuberculosis cases in migrants (abs., %)

Формы туберкулеза	Годы					Всего	p
	2013	2014	2015	2016	2017		
МБТ+	8 7,4%	7 6,8%	12 9,1%	14 15,4%	25 22,7%	66 12,2	< 0,001*
CV+	18 16,7%	20 19,4%	24 18,3%	24 26,4%	38 34,5%	124 22,9	0,008*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

2013-2017 гг. составляла 22,9%, наименьшей была в 2013 г. (16,7%), а наивысшей – в 2017 г. (34,5%). Наблюдавшийся рост частоты случаев с бактериовыделением (МБТ+) и наличием деструкции легочной ткани (СV+) в структуре заболеваемости туберкулезом среди мигрантов за 2013-2017 гг. был статистически значимым ($p < 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно).

Выводы

1. Число иностранных граждан, прибывающих в Калужскую область, ежегодно растет, за последние 9 лет их число увеличилось почти вдвое. При этом за указанный период число выявленных больных туберкулезом выросло в 3,5 раза. Увеличивается вклад миграционных процессов в ухудшение эпидемической обстановки по туберкулезу в Калужской области.

2. Основная доля иностранных граждан, больных туберкулезом, представлена мужчинами трудоспо-

собного возраста. Наиболее высокая заболеваемость туберкулезом регистрировалась среди прибывших из Туркменистана, Монголии и Киргизии.

3. В большинстве случаев среди иностранных граждан отмечался инфильтративный туберкулез легких. За последние 5 лет данная категория пациентов характеризовалась существенным ростом частоты случаев туберкулеза с бактериовыделением (с 7,4 до 22,7%) и распадом легочной ткани (16,7 до 34,5%).

4. Для повышения эпидемического благополучия в регионе необходимо взаимодействие смежных ведомств, а также мониторинг за иностранными гражданами, больными туберкулезом, который позволил бы вести строгий учет мигрантов, не явившихся на дообследование, достоверно отслеживать выезд этих людей в свои страны, эффективность и исходы лечения, а также вести строгий учет мигрантов, прервавших или уклоняющихся от лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
2. Нечаева О. Б., Казанец И. Э., Сергшеев Б. И. Влияние миграционных процессов на эпидемическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 4-10.
3. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 “Профилактика туберкулеза”». – 11.01.17. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70550614/>
4. Тюрюканова Е. В. Женщины-мигранты из стран СНГ в России. – М.: МАКС-Пресс, 2011. – 119 с.

REFERENCES

1. S. Glantz. *Mediko-Biologicheskaya Statistika*. (Russ. Ed.: Stanton A. Glantz. Primer of biostatistics). Moscow, Praktika Publ., 1999, 459 p.
2. Nechaeva O.B., Kazanets I.E., Sergsheev B.I. Impact of migration on tuberculosis and HIV epidemic situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 8, pp. 4-10. (In Russ.)
3. Edict by the Chief State Sanitary Doctor of Russia no. 60 as of October 22, 2013 On Approval of Sanitary Epidemiological Rules of SP 3.1.2.3114-13 on Tuberculosis Prevention. 11.01.17, Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70550614/> (In Russ.)
4. Tyuryukanova E.V. *Zhenshchiny-migranty iz stran SNG v Rossii*. [Female migrants from CIS in Russia]. Moscow, MAKS-Press Publ., 2011, 119 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ Калужской области «Областная клиническая туберкулезная больница»,
248025, г. Калуга, ул. Луговая, д. 70.

Лапшина Ирина Сергеевна

врач-фтизиатр.
Тел.: 8 (4842) 22-50-57.
E-mail: geparin.86@yandex.ru

Костромцов Станислав Витальевич

заведующий организационно-методическим отделом.
E-mail: kostromtsov_s@mail.ru

Салихов Бехруз Умайкулович

заведующий хирургическим отделением.
E-mail: bekhruz80@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Kaluga Regional Clinical Tuberculosis Hospital,
70, Lugovaya St.,
Kaluga, 248025

Irina S. Lapshina

Phthysiologist.
Phone: +7 (4842) 22-50-57.
Email: geparin.86@yandex.ru

Stanislav V. Kostromtsov

Head of Statistics and Reporting Department.
Email: kostromtsov_s@mail.ru

Bekhruz U. Salikhov

Head of Surgery Department.
Email: bekhruz80@rambler.ru

Марапов Дамир Ильдарович

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук.
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.
E-mail: damirov@list.ru

Damir I. Marapov

Kazan State Medical University,
Candidate of Medical Sciences.
49, Butlerova St.,
Kazan, 420012
Email: damirov@list.ru

Мякишева Татьяна Владимировна

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.
E-mail: phtisiatr67@yandex.ru

Tatiana V. Myakisheva

Smolensk State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthiopulmonology Department.
28, Krupskoy St.,
Smolensk, 214019
Email: phtisiatr67@yandex.ru

Поступила 21.04.2018

Submitted as of 21.04.2018

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ В СРАВНЕНИИ С БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ БЕЗ БЕРЕМЕННОСТИ

А. В. НЕСТЕРЕНКО¹, В. Н. ЗИМИНА², Е. Н. БЕЛОБОРОДОВА², Н. Л. КАРПИНА³, С. И. КАЮКОВА³

¹КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Красноярск, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Цель исследования: сравнить эффективность химиотерапии и результаты лечения туберкулеза у женщин в зависимости от наличия беременности.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 218 женщин, больных туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом: группа ТБ + Б – 109 беременных пациенток с туберкулезом, группа ТБ – 109 пациенток с туберкулезом, без беременности. Пациентки группы ТБ отобраны по принципу «копия-пара» к пациенткам группы ТБ + Б с учетом возраста, социального статуса, характера течения туберкулезного процесса, деструкции легочной ткани, бактериовыделения и спектра лекарственной устойчивости возбудителя.

На фоне лечения туберкулеза беременность наступила у 72,5% ($n = 79$) пациенток основной группы. Беременность закончилась родами у 67,0% ($n = 73$) женщин, у 23,0% ($n = 25$) – искусственным прерыванием беременности по желанию женщины в сроках до 12 нед. беременности.

Лечение препаратами основного ряда назначали 55,0 и 42,2% пациенткам 1-й и 2-й групп ($p_{\chi^2} > 0,05$); комбинацию препаратов основного и резервного рядов (в случае лекарственной устойчивости к изониазиду) использовали 22,0 и 37,6% ($p_{\chi^2} > 0,05$); препаратами резерва (по поводу МЛУ/ШЛУ-ТБ) 22,9 и 23,9% ($p_{\chi^2} > 0,05$) пациенток. Длительность основного курса лечения туберкулеза у беременных женщин составила $11,6 \pm 4,7$ мес., у небеременных $14,3 \pm 3,8$. При этом у беременных женщин четверть курса химиотерапии пришлось на беременность.

Полученные результаты. Гепатотоксические реакции на противотуберкулезные препараты имели место только у беременных. При ВИЧ-негативном статусе эффективность лечения туберкулеза у беременных сопоставима с таковой у женщин без беременности ($58,7 \pm 4,7$ и $61,5 \pm 4,7\%$, $p_{\chi^2} > 0,05$). Летальность от прогрессирования туберкулеза у беременных не превышала летальность пациенток без беременности ($5,5 \pm 2,2$ и $7,4 \pm 2,1\%$, $p_{\chi^2} > 0,05$). Развитие рецидива туберкулеза регистрировали с одинаковой частотой у женщин, которые получали противотуберкулезную терапию во время беременности, и у женщин без беременности (3,1 и 4,4%, $p_{\chi^2} > 0,05$).

Ключевые слова: туберкулез, беременность, результаты лечения

Для цитирования: Нестеренко А. В., Зиминова В. Н., Белобородова Е. Н., Карпина Н. Л., Каюкова С. И. Эффективность лечения туберкулеза у беременных в сравнении с больными туберкулезом без беременности // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 52-59. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-52-59

EFFECTIVENESS OF TUBERCULOSIS TREATMENT IN THE PREGNANT TUBERCULOSIS PATIENTS VERSUS THOSE NONPREGNANT

A. V. NESTERENKO¹, V. N. ZIMINA², E. N. BELOBORODOVA², N. L. KARPINA³, S. I. KAYUKOVA³

¹Krasnoyarsk Regional TB Dispensary No. 1, Krasnoyarsk, Russia

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The objective of the study: to compare the effectiveness of tuberculosis chemotherapy and treatment outcomes in the pregnant patients versus those nonpregnant.

Subjects and methods. Medical records of 218 HIV negative women ill with tuberculosis were analyzed: TB + Pregnancy Group included 109 pregnant tuberculosis patients; and TB Group included 109 nonpregnant female tuberculosis patients. The patients from TB Group were enrolled in order to match patients from TB + Pregnancy Group regarding the age, social status, specific features of the disease, lung tissue destruction, bacillary excretion, and drug resistance profile.

During treatment of tuberculosis, 72.5% ($n = 79$) of patients from the main group got pregnant. Pregnancy resulted in delivery in 67.0% ($n = 73$) of women, and in 23.0% ($n = 25$) of women, it was electively terminated before the 12th week of pregnancy.

First line drugs were prescribed to 55.0 and 42.2% of patients from Groups 1 and 2 ($p_{\chi^2} > 0.05$); combinations of first line and reserve drugs (due to resistance to isoniazid) were used in 22.0 and 37.6% ($p_{\chi^2} > 0.05$) respectively; and reserve drugs (due to MDR/XDR TB) were used in 22.9 and 23.9% ($p_{\chi^2} > 0.05$) of patients. The main course of tuberculosis treatment lasted for 11.6 ± 4.7 months in the pregnant patients and 14.3 ± 3.8 months in those nonpregnant. And pregnant patients had one forth part of their chemotherapy coinciding with their pregnancy.

Results: Only pregnant patients developed hepatotoxic reactions to anti-tuberculosis drugs. In HIV negative patients, treatment effectiveness was compatible in the pregnant and nonpregnant patients (58.7 ± 4.7 and $61.5 \pm 4.7\%$, $p_{\chi^2} > 0.05$). Mortality due to progression of tuberculosis in the pregnant did not exceed the mortality in the nonpregnant ones (5.5 ± 2.2 and $7.4 \pm 2.1\%$, $p_{\chi^2} > 0.05$). The frequency of relapses was the same in the pregnant women receiving anti-tuberculosis therapy and those nonpregnant (3.1 and 4.4%, $p_{\chi^2} > 0.05$).

Key words: tuberculosis, pregnancy, treatment outcomes

For citations: Nesterenko A.V., Zimina V.N., Beloborodova E.N., Karpina N.L., Kayukova S.I. Effectiveness of tuberculosis treatment in the pregnant tuberculosis patients versus those nonpregnant. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 11, P. 52-59. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-52-59

Лечение туберкулеза во время беременности является одним из самых сложных разделов во фтизиатрии. Подходы к ведению беременных женщин, больных туберкулезом, в нашей стране отличаются от международной практики. В России действующие нормативные документы определяют абсолютные показания для прерывания беременности у больной туберкулезом женщины с относительными противопоказаниями при менингоэнцефалите и милиарном туберкулезе из-за высокого риска летального исхода [3, 4]. В мире не обсуждается необходимость прерывания желанной беременности у женщин, больных туберкулезом. Напротив, в клинических рекомендациях представлены разделы по лечению туберкулеза во время беременности [2, 6]. Данные зарубежных исследований [16, 17] демонстрируют, что беременность не оказывает негативного влияния на течение туберкулеза и эффективность его лечения. Замечено, что в послеродовом периоде достоверно повышается риск развития и прогрессирования туберкулеза, но при целенаправленном обследовании женщин после родов и своевременном назначении адекватной химиотерапии возможен благоприятный исход лечения туберкулеза, такой же как у небеременных женщин [12, 15, 18, 19]. Поэтому отечественные региональные исследования по сравнительному анализу течения и лечения туберкулеза у женщин со схожим социальным статусом при наличии/отсутствии беременности представляют несомненную актуальность.

Цель исследования: сравнить эффективность химиотерапии и результаты лечения туберкулеза у женщин в зависимости от наличия беременности.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В период с 2010 по 2014 г. под наблюдением в КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1» находилось 133 беременных, больных туберкулезом, из них 24 (18%) пациентки имели сочетание ВИЧ-инфекции с туберкулезом (ВИЧ-и/ТБ). В соответствии с региональным порядком по оказанию противотуберкулезной помощи все пациентки с туберкулезом при установлении беременности госпитализированы в стационар КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1» для определения тактики ведения и способа родоразрешения.

Учитывая известные особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции, для получения репрезентативных результатов ВИЧ-положительные женщины были исключены из исследования. Таким образом, в исследование включено 109 беременных, больных туберкулезом, с ВИЧ-негативным статусом. К ним по принципу «копия-пара» подбирали небеременных женщин, больных туберкулезом, находившихся на лечении в КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1» в данный период времени. Отбор пациенток группы

сравнения происходил с учетом: возраста, социального статуса (уровня образования, жилищно-бытовых условий проживания, трудовой занятости; наличия никотиновой, алкогольной и наркотической зависимости); особенностей туберкулезного процесса (даты регистрации случая туберкулеза на врачебной комиссии – ЦВКК; характера течения и распространенности туберкулезного процесса; наличия деструкции в легочной ткани; бактериовыделения и спектра лекарственной чувствительности возбудителя). В итоге сформировано две группы больных: группа ТБ + Б – 109 беременных больных туберкулезом; группа ТБ – 109 небеременных женщин, больных туберкулезом (отобраны по принципу «копия-пара» к пациенткам группы ТБ + Б (рис.).

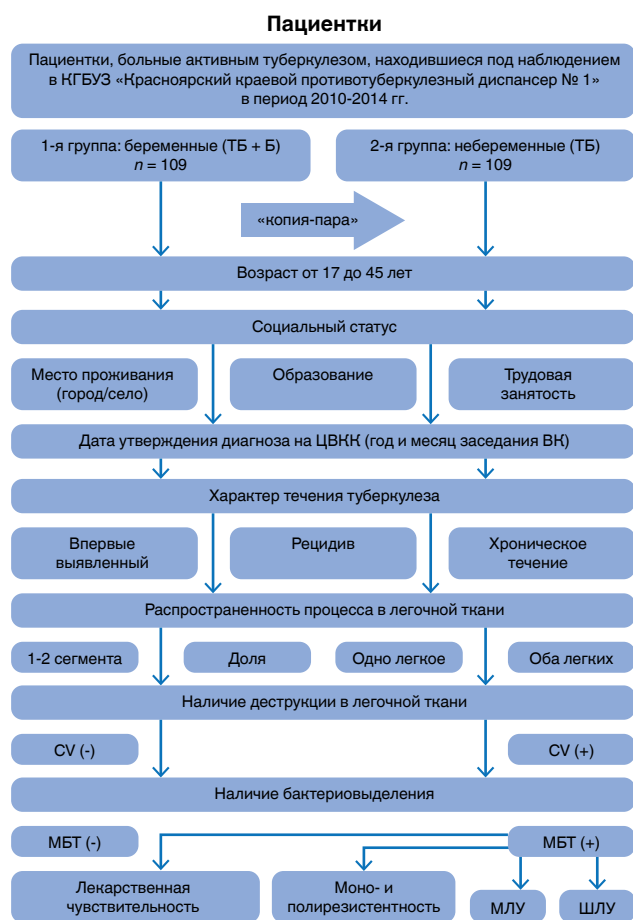


Рис. Схема подбора пациенток по принципу «копия-пара»

Fig. The chart for enrollment of patients to match characteristics of those from TB+Pregnancy Group

Наблюдение за женщинами продолжалось до 01.02.2016 г. включительно.

Данные о результатах наблюдения каждой женщины, полученные из медицинской документации, при сборе анамнеза, обследовании и динамическом наблюдении, вносили в базу данных электронной таблицы Microsoft Excel 2007.

Тип исследования: случай-контроль.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v. 19. Для определения подчинения закону нормального распределения количественных данных использовали критерий Шапиро – Уилка. При уровне значимости (p) меньше 0,05 гипотезу о нормальности распределения отвергали. Все количественные данные, полученные в результате исследования, не подчинялись закону нормального распределения, в связи с чем они представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей [Me (P_{25} ; P_{75})]. Категориальные (номинальные) данные указаны в виде доли (в процентах) и ошибки доли ($\% \pm$ ошибка $\%$). Различия между качественными (номинальными) признаками оценивали с помощью критерия χ^2 , p_{χ^2} – уровень значимости принят менее 0,05. Если хотя бы в одной строке показатель был менее 4, то использовали поправку Йейтса.

Характеристика клинического материала. Социально-демографическая характеристика пациенток в исследуемых группах практически не отличалась, так как группа ТБ набрана по принципу «копия-пара» к пациенткам группы ТБ + Б (табл. 1).

Характеристики туберкулеза в группах представлены в табл. 2.

Характеристики процесса у пациенток с впервые установленным диагнозом туберкулеза и рецидивом приведены в табл. 3.

Среди пациенток обеих групп с наибольшей частотой регистрировали инфильтративную форму туберкулеза.

У пациенток с хроническим течением туберкулеза в обеих группах из клинических форм также преобладал инфильтративный туберкулез ($35,6 \pm 3,5$ и $48,9 \pm 4,8\%$, $\chi^2 = 0,018$; $p = 0,135$ соответственно) (табл. 4).

Как видно из табл. 3 и 4, характеристики туберкулезного процесса у женщин в группах сравнения по основным критериям существенно не различались.

У 72,5% ($n = 79$) пациенток группы ТБ + Б беременность наступила на фоне лечения туберкулеза. Из 64 женщин с впервые выявленным и рецидивом туберкулеза диагноз был установлен в I триместре беременности у 28,3% ($n = 18$).

У подавляющего большинства женщин беременность закончилась родами – 67,0% ($n = 73/109$), у 23,0% ($n = 25/109$) – искусственным прерыванием беременности по желанию женщины в сроках до 12 нед. Медицинские показания для прерывания беременности в сроках от 12 до 21 нед. определены в 10,0% ($n = 11$) случаев. Медицинские показания для прерывания беременности – прогрессирование туберкулезного процесса в сочетании с гемодинамическими нарушениями в плаценте.

Противотуберкулезную терапию проводили согласно действующему на указанный временной период приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика пациенток из групп

Table 1. Social and demographic characteristics of female patients from groups

Показатели	Группа ТБ + Б $n = 109$		Группа ТБ $n = 109$		P_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Средний возраст, лет ($M \pm SD$)*	26,7 ± 4,8		26,7 ± 5,7		-
Официальный брак	32	29,4 ± 4,4	18	16,5 ± 3,6	< 0,05
Наличие детей в семье	61	55,9 ± 2,3	54	49,5 ± 3,2	> 0,05
Место и условия проживания					
Город	59	54,1 ± 4,8	56	51,4 ± 4,8	> 0,05
Село	50	45,9 ± 4,8	53	48,6 ± 4,8	> 0,05
Общежитие	5	4,6 ± 2,0	3	2,8 ± 1,6	> 0,05
Благоустроенное жилье	48	44,4 ± 4,8	47	43,1 ± 4,7	> 0,05
Неблагоустроенное жилье	55	50,9 ± 4,8	59	54,1 ± 4,8	> 0,05
Собственное жилье	97	89,0 ± 3,0	96	88,1 ± 3,1	> 0,05
Съемное жилье	12	11,0 ± 3,0	13	11,9 ± 3,1	> 0,05
Образование					
Высшее	1	0,9 ± 0,9	2	1,8 ± 1,3	> 0,05
Среднее	92	84,4 ± 3,5	84	70,0 ± 4,5	> 0,05
Неоконченное среднее	16	14,7 ± 3,4	22	20,1 ± 4,2	> 0,05
Трудоспособность					
Не работают	83	76,1 ± 4,1	73	67,0 ± 4,5	> 0,05
Работают	7	6,4 ± 2,4	24	22,0 ± 4,0	< 0,01
Инвалиды по ТБ	16	14,7 ± 3,4	8	7,3 ± 2,5	> 0,05
Учащиеся	3	2,8 ± 1,6	4	3,7 ± 1,8	> 0,05
Вредные привычки					
Никотиновая зависимость	74	67,9 ± 4,5	69	63,3 ± 4,6	> 0,05
Алкогольная зависимость	35	32,1 ± 4,5	47	43,1 ± 4,7	> 0,05
Наркотическая зависимость	3	2,8 ± 1,6	2	1,8 ± 1,3	> 0,05
Продолжали прием ПАВ в период беременности	1	0,9 ± 0,9	-	-	-
Контакт с больным ТБ					
Бытовой	46	42,2 ± 4,7	50	45,8 ± 4,8	> 0,05
В учреждениях ФСИН	10	9,2 ± 2,8	8	7,3 ± 1,3	> 0,05
Сопутствующие заболевания					
Хронический вирусный гепатит С	9	8,3 ± 2,6	9	8,3 ± 2,6	> 0,05

Примечание: * М – среднее значение, SD – стандартное отклонение

мероприятий в Российской Федерации» с учетом спектра лекарственной устойчивости и критериям Food and Drug Administration (FDA, США) по использованию препаратов у беременных. Из схем химиотерапии для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) возбудителя исключали аминогликозиды и гли-

Таблица 2. Характеристика туберкулезного процесса у пациенток исследуемых групп

Table 2. Specific features of the disease in the patients from the studied groups

Показатели	1-я группа ТБ + Б n = 109		2-я группа ТБ n = 109		p_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Характеристика туберкулезного процесса					
Впервые выявленный	56	51,4 ± 4,8	57	52,3 ± 4,8	> 0,05
Рецидив	8	7,3 ± 2,5	7	6,4 ± 2,3	> 0,05
Хроническое течение	45	41,3 ± 4,7	45	41,3 ± 4,7	> 0,05

Таблица 3. Характеристика впервые выявленного туберкулезного процесса и рецидивов среди пациенток сравниваемых групп

Table 3. Characteristic of new tuberculosis cases and relapses in the patients from the compared groups

Характеристика	Группа ТБ + Б n = 64		Группа ТБ n = 64		p_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Клинические формы туберкулеза органов дыхания					
Инфильтративная	41	64,0 ± 4,8	34	53,1 ± 4,8	> 0,05
Диссеминированная	21	32,8 ± 2,8	21	32,8 ± 2,8	> 0,05
Очаговая	1	1,6 ± 1,2	3	4,6 ± 1,8	> 0,05
Фиброзно-кавернозная	0	0,0	4	6,3 ± 2,4	-
Кавернозная	0	0,0	2	3,2 ± 2,1	-
Туберкулема	1	1,6 ± 1,2	0	0,0	-
Эпидемиологическая характеристика туберкулезного процесса					
МБТ (+)	38	59,3 ± 3,6	36	56,2 ± 3,6	> 0,05
ТЛЧ**	25	65,7 ± 3,1	28	77,7 ± 2,3	> 0,05
ЛЧ***	8	32,0 ± 3,7	11	39,3 ± 4,8	> 0,05
Моно-резистентность***	3	12,0 ± 1,8	1	3,6 ± 2,1	0,687
Поли-резистентность***	4	16,0 ± 2,4	4	14,3 ± 2,4	> 0,05
МЛУ МБТ*** В т.ч. ШЛУ***	10 2	40,0 ± 2,3 8,0	12 3	42,8 ± 2,1 10,7	> 0,05 > 0,05
Наличие полости распада	30	46,8 ± 4,8	32	50,0 ± 4,7	> 0,05

Примечание: здесь и в табл. 4 * – $p < 0,05$;

** ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности;

*** – от числа протестированных

копептид ввиду потенциального тератогенного действия. Мониторинг за лечением осуществляли согласно приказу МЗ РФ от 13.02.2004 г. № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».

Режимы химиотерапии (РХТ) в период беременности у пациенток с впервые выявленным туберкулезом и рецидивом представлены в табл. 5. Лечение препаратами основного ряда получали 70,1 ± 4,8% ($n = 45$) женщин группы ТБ + Б и 54,6 ± 4,7% ($n = 35$) группы ТБ ($p_{\chi^2} = 0,046$). Комбинацию пре-

Таблица 4. Характеристика туберкулезного процесса у пациенток, имевших ранее неэффективный курс химиотерапии, в сравниваемых группах

Table 4. Features of the course of the disease in the patients with previous treatment failures from the compared groups

Характеристика	Группа ТБ + Б n = 45		Группа ТБ n = 45		p_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Клинические формы туберкулеза органов дыхания					
Инфильтративная	16	35,6 ± 3,5	22	48,9 ± 4,8	> 0,05
Диссеминированная	15	33,4 ± 4,5	13	28,8 ± 4,4	> 0,05
Фиброзно-кавернозная	13	28,8 ± 3,2	10	22,3 ± 2,2	> 0,05
Казеозная пневмония	1	2,2 ± 0,9	0	0,0	> 0,05
Эпидемиологическая характеристика туберкулезного процесса					
МБТ (+)	25	55,5 ± 4,4	29	64,4 ± 4,7	> 0,05
ТЛЧ**	20	80,0 ± 4,7	25	86,2 ± 4,8	> 0,05
ЛЧ***	4	20,0 ± 2,1	5	20,0 ± 3,4	> 0,05
Моно-резистентность***	1	5,0 ± 1,3	0	0,0	> 0,05
Поли-резистентность***	2	10,0 ± 1,8	8	32,0 ± 2,3	< 0,05
МЛУ МБТ*** В т.ч. ШЛУ***	14 4	70,0 ± 2,3 20,0 ± 2,1	12 2	48,0 ± 2,1 8,0 ± 1,4	> 0,05 > 0,05
Наличие полости распада	28	62,2 ± 4,2	32	71,1 ± 4,7	> 0,05

Таблица 5. Химиотерапия впервые выявленного туберкулеза и рецидивов у пациенток сравниваемых групп

Table 5. Chemotherapy of new tuberculosis cases and relapses in the patients from the compared groups

Показатели	Группа ТБ + Б n = 64		Группа ТБ n = 64		p_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Препараты основного ряда	45	70,1 ± 4,8	35	54,6 ± 4,7	> 0,05
Комбинация препаратов основного и резервного рядов	9	14,0 ± 4,7 (100,0)	17	26,7 ± 4,6 (100,0)	> 0,05
из них: HREZFq HREZFqCm/Km HREZPt HREZFqPt HREZFqPtCm/Km	4 0 2 3 0	44,4 0,0 22,2 33,4 0,0	5 7 0 3 3	29,4 36,8 0,0 15,7 15,7	> 0,05 < 0,05 > 0,05 > 0,05 -
Препараты резервного ряда (IV РХТ)	10	15,6 ± 4,0 (100,0)	12	18,7 ± 4,1 (100,0)	> 0,05
из них: ZPtFqPasCs ZPtFqPasCsCm/Km	10 0	100,0 0,0	6 6	50,0 50,0	< 0,01 -
Нежелательные явления					
Гепатотоксические реакции 3-4-й степени	5	7,8 ± 2,4	0	0,0	-

паратов основного и резервного рядов применяли чаще у пациенток группы ТБ (26,7 ± 4,6%; $n = 17$ против 14,0 ± 4,7%; $n = 9$ группы ТБ + Б, $p_{\chi^2} = 0,019$).

Препараты резервного ряда получали $15,6 \pm 4,0\%$ ($n = 10$) и $18,7 \pm 4,1\%$ ($n = 12$) женщин с впервые выявленным МЛУ-ТБ соответственно ($p_{\chi^2} = 0,482$).

Частота использования препаратов у ранее неэффективно леченных пациенток представлена в табл. 6.

Таблица 6. Химиотерапия туберкулеза у пациенток, имевших ранее неэффективные курсы лечения

Table 6. Chemotherapy in the female patients who had previous treatment failures

Показатели	Группа ТБ + Б $n = 45$		Группа ТБ $n = 45$		p_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Препараты основного ряда	15	$33,3 \pm 4,8$	15	$33,3 \pm 4,8$	$> 0,05$
Комбинация препаратов основного и резервного рядов	16	$35,6 \pm 4,8$ (100,0)	18	$40,0 \pm 4,6$ (100,0)	$> 0,05$
из них:					
HREZFq	4	26,7	3	16,6	$> 0,05$
HREZFqCm/Km	0	0,0	1	5,6	-
HREZPt	2	13,3	1	5,6	$> 0,05$
HREZPt Cm/Km	0	0,0	1	5,6	-
HREZFqPt	7	46,7	2	11,1	-
HREZFqPtCm/Km	0	0,0	3	16,6	-
HEZFqPt	2	13,3	3	16,6	-
HEZFqPtCm/Km	0	0,0	4	22,3	-
Препараты резервного ряда	14	$31,1 \pm 4,0$ (100,0)	12	$26,6 \pm 4,1$ (100,0)	$> 0,05$
из них:					
ZPtFqPasCs	14	100,0	6	50,0	$> 0,05$
ZPtFqPasCsCm/Km	0	0,0	6	50,0	-
Нежелательные явления					
Гепатотоксические реакции 3-4-й степени**	5	$11,1 \pm 2,4$	0	0,0	-

Таким образом, лечение препаратами основного ряда проводили больным без бактериовыделения и факторов риска МЛУ, а также по поводу туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя. Комбинацию препаратов основного и резервного рядов назначали в случае лекарственной устойчивости к изониазиду, препараты резерва использовали для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ.

После завершения беременности 23,0% ($n = 10$) пациенток группы ТБ + Б с МЛУ-ТБ (7 – с впервые выявленным МЛУ-ТБ, 3 – с хроническим течением МЛУ-ТБ) в схему лечения по 4-му РХТ был введен капреомидин, 16,0% ($n = 7$) женщин, получавших лечение сочетанием основных и резервных препаратов (5 – с рецидивом ТБ, 2 – ранее леченным), был добавлен аминогликозид по клиническим показаниям.

Результаты исследования

Длительность основного курса лечения туберкулеза у женщин в группе ТБ + Б составила $11,6 \pm 4,7$ (медиана 12 (8,5; 14) мес.), а в группе ТБ – $14,3 \pm 3,8$ (медиана 12 (12; 18) мес.). У женщин группы ТБ + Б

четверть курса химиотерапии пришлась на беременность ($3,8 \pm 3,1$; Ме 3 ($P_{25} = 1$; $P_{75} = 7$) мес.).

Пациентки группы ТБ + Б в течение беременности и послеродовом периоде находились под круглосуточным наблюдением в условиях стационара (Ме 6 ($P_{25} = 4,5$; $P_{75} = 12$) мес.), что позволило проводить ежедневный мониторинг состояния женщины и плода, своевременно выявлять неблагоприятные тенденции и оперативно реагировать на развитие нежелательных явлений химиотерапии. В группе ТБ женщины находились в стационаре менее продолжительный период времени (Ме 4 ($P_{25} = 3$; $P_{75} = 9$) мес.).

Значимые нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты (3-4-й степени токсичности) регистрировали только в группе ТБ + Б (9,2%; $n = 10$ против 0%, $\chi^2 = 10,433$; $p = 0,02$). Все нежелательные реакции носили гепатотоксический характер. В 80,0% ($n = 8$) случаев реакции регистрировали на фоне лечения препаратами резервного ряда (у 3 с впервые выявленным туберкулезом или рецидивом, у 5 с хроническим течением туберкулеза), в 20,0% ($n = 2$) – на фоне терапии по 1-му или 3-му режиму у женщин с впервые установленным диагнозом. Полная отмена химиотерапии на период более трех дней (среднее $3,6 \pm 1,3$ дня) зарегистрирована у 3,6% ($n = 4$) пациенток, получавших препараты резервного ряда (1 женщина – с впервые выявленным МЛУ-ТБ, 3 – с ранее неэффективными курсами).

В послеродовом периоде (в течение 42 дней после завершения беременности) прогрессирование туберкулезного процесса в виде отрицательной рентгенологической динамики регистрировали у 21,9% ($n = 16$) женщин, из них у 25,0% ($n = 4$) выявляли бактериовыделение и деструкцию в легочной ткани. Благодаря своевременной коррекции схем лечения удалось добиться стабилизации процесса.

В группе ТБ + Б основной курс лечения прервали 5,5% ($n = 6$) женщин, в группе ТБ – 1,8% ($n = 2$), $p_{\chi^2} = 0,280$.

Несмотря на прогрессирование туберкулезного процесса в послеродовом периоде практически у каждой пятой женщины, эффективность курса лечения в группе ТБ + Б составила $58,7 \pm 4,7\%$ ($n = 64$) и была сопоставима с результатами лечения женщин в группе ТБ – $61,5 \pm 4,7\%$ ($n = 67$), $p_{\chi^2} = 0,678$ (табл. 7).

У беременных женщин с МЛУ возбудителя эффективность лечения была несколько ниже, чем в группе ТБ (29,2% против 45,8%; $p = 0,136$), однако статистически значимых различий не выявлено.

Летальность от прогрессирования туберкулеза у беременных женщин не превышала летальность у пациенток без беременности ($5,5 \pm 2,2\%$; $n = 6$ и $7,4 \pm 2,1\%$; $n = 13$ соответственно, $p > 0,05$). Летального исхода от причин, не связанных с туберкулезом, в группе ТБ + Б не регистрировали, а в группе ТБ он наступил у 4,5% ($n = 5$): 2 женщины погибли трагически, у 2 – суицид, у 1 – тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 7. Результаты лечения туберкулеза у женщин сравнимых групп

Table 7. Treatment outcomes in the women from compared groups

Анализируемые группы	Курс лечения закончен эффективно		Курс лечения неэффективный		Курс лечения прерван		Умерло	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа ТБ + Б (n = 109)	64	58,7 ± 4,7	33	30,3 ± 4,4	6	5,5 ± 2,2	6	5,5 ± 2,2
Группа ТБ (n = 109)	67	61,5 ± 4,7	27	24,8 ± 4,1	2	1,8 ± 1,3	13	12,0 ± 3,1
P_{χ^2}	> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05	
Из них пациентки с туберкулезом без МЛУ МБТ (лечение по 1,2,3-му РХТ)								
Группа ТБ + Б (n = 85)	57	67,1	21	24,7	6	7,0	1	1,2
Группа ТБ (n = 85)	56	65,8	16	18,8	2	2,3	7	8,2
P_{χ^2}	> 0,05		> 0,05		> 0,05		< 0,05	
Из них пациентки с МЛУ-ТБ (лечение по 4-му РХТ)								
Группа ТБ + Б (n = 24)	7	29,2	12	50,0	0	0,0	5	20,8
Группа ТБ (n = 24)	11	45,8	11	45,8	0	0,0	1	4,2
P_{χ^2}	> 0,05		> 0,05		-		> 0,05	

Примечание: * – $p < 0,05$

Рецидивы туберкулеза у женщин в исследуемых группах. Длительность наблюдения за пациентками после успешного завершения курса лечения туберкулеза (64 и 67 пациенток в группах ТБ + Б и ТБ) составила 12-24 мес. Рецидив туберкулезного процесса был зарегистрирован у 3,1% ($n = 2$) женщин группы ТБ + Б и у 4,4% ($n = 3$) пациенток группы ТБ, статистически значимых различий не было ($p_{\chi^2} = 0,390$). Рецидивы у женщин из группы ТБ + Б развились через 11 и 13 мес., у женщин группы ТБ – через 13, 15 и 26 мес. после перевода в III группу диспансерного учета.

Заключение

В это исследование включены все беременные пациентки с туберкулезом и ВИЧ-негативным статусом за пять лет одного из крупнейших регионов РФ (Красноярский край), в группу сравнения

включены небеременные пациентки с ВИЧ-негативным статусом, больные туберкулезом, отобранные по принципу «копия-пара» к пациенткам группы ТБ + Б. При сравнении параметров этих групп получены следующие данные.

Эффективность лечения туберкулеза сопоставима у беременных и небеременных женщин (58,7 ± 4,7 и 61,5 ± 4,7%, $p_{\chi^2} = 0,68$).

Летальность от прогрессирования туберкулеза у беременных не превышала летальность пациенток без беременности (5,5 ± 2,2 и 7,4 ± 2,1%; $p_{\chi^2} = 0,41$).

Частота рецидивов туберкулеза статистически значимо не различалась у женщин, которые получали противотуберкулезную терапию во время беременности, и у женщин без беременности (3,1 и 4,4%, $p_{\chi^2} = 0,390$).

Наши данные согласуются с исследованиями [10, 11, 13, 14, 19] и противоречат некоторым национальным исследованиям [1, 7, 8, 9].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мордык А. В., Кравченко Е. Н., Валева Г. А., Пузырева Л. В. Особенности течения туберкулеза на фоне беременности // Кубанский науч. мед. вестник. - 2014. - № 2. - С. 87-91.
2. Официальные данные Американского Торакального общества (ATS)/центры по контролю и профилактике заболеваний (ЦКЗ)/инфекционные болезни общества США (idsa) руководство по клинической практике: лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза - Официальный сайт CDC, доступно по ссылке: <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/guidelinehighlights.htm>. Ссылка активна на 10.10.2017 г.
3. Приказ МЗ РФ № 736 от 03 декабря 2007 г. «Об утверждении перечня показаний для медицинского прерывания беременности». Консультант Плюс: справочная правовая система. Режим доступа: Available at: <http://www.consultant.ru>. Ссылка активна на 10.10.2017 г.

REFERENCES

1. Mordyk A.V., Kravchenko E.N., Valeeva G.A., Puzyreva L.V. A specific course of tuberculosis during pregnancy. *Kubanskiy Nauch. Med. Vestn.*, 2014, no. 2, pp. 87-91. (In Russ.)
2. Official data of American Thoracic Society/CDC/IDSA Guidelines on clinical practice: Treatment of drug resistant tuberculosis. Available at <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/guidelinehighlights.htm>. Accessed as of 10.10.2017.
3. Edict no. 736 by RF MoH as of 03.12.2007 On Approval of the Medical Indications for Induced Abortion. Available at: <http://www.consultant.ru>. Accessed as of 10.10.2017. (In Russ.)
4. Edict no. 572n by RF MoH as of 01.11.2012 On Approval of the Procedure for Medical Care in Obstetrics and Gynecology Profile (Excluding Assisted

4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Консультант Плюс: справочная правовая система. Режим доступа: Available at: <http://www.consultant.ru>. Ссылка активна на 10.10.2017 г.
5. Порядок оказания акушерско-гинекологической помощи в Красноярском крае. – Официальный сайт МЗ Красноярского края – 27.12.2011 г., доступно по ссылке: http://www.kraszdrav.ru/assets/documents/poryadok_krasnoyarskiy_kray-po_808n-pc60.rar. Ссылка активна на 10.10.2017 г.
6. Рекомендации ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (обновление 2016) – Официальный сайт ВОЗ: <http://www.who.int/entity/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/index.html>. Ссылка активна на 10.10.2017 г.
7. Рымашевский А. Н., Волков А. Е., Нечаюк В. И. Сравнительный анализ течения беременности, родов и перинатальных исходов у «практически здоровых» женщин и женщин, страдающих туберкулезом // Сибирское мед. обозрение. – 2007. – № 2. – С. 113-116.
8. Якимова А. В., Шкурупиц В. А. Беременность и роды у больных туберкулезом органов дыхания женщин: особенности развития и исход // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2009. – № 4. – С. 70-78.
9. Яковлева А. А., Мордык А. В., Жукова Н. В., Антропова В. В., Леонтьев В. В., Николаева И. И. Анализ течения и исходов туберкулеза и беременности при их сочетании у пациенток репродуктивного возраста // Сибирское мед. обозрение. – 2012. – № 1. – С. 67-70.
10. Dr. J. A. McIntyre, Anova Health Institute. Tuberculosis in pregnancy // BJOG. – 2011. – № 2. – P. 226-231.
11. Gupta A., Mathad J. S., Abdel-Rahman S. M. et al. Toward earlier inclusion of pregnant and postpartum women in tuberculosis drug trials: consensus statements from an international expert panel // Clin. Infect. Dis.: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2016. – Vol. 62, № 6. – P. 761-769. doi:10.1093/cid/civ991.
12. Jana N., Vasishta K., Jindal S. K. et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1994. – Vol. 44, № 2. – P. 119-124.
13. Loto O. M. Awowole. Tuberculosis in pregnancy: a review // J. Pregnancy. – 2012:379271. doi:10.1155/2012/379271.
14. Mathad J. S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. Mayer KH // Clin. Infect. Dis.: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 1532-1549. doi:10.1093/cid/cis732.
15. Ricardo Figueroa-Damian1 Jose L., Arredondo-Garcia. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome // Am. J. Perinatol. – 1998. – Vol. 15, № 5. – P. 303-306.
16. Snider D. Pregnancy and tuberculosis // Chest. – 1984. – № 86. – P. 10S-13S.
17. Tripaty S. N., Tripaty S. N. Tuberculosis and pregnancy // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2003. – № 80. – P. 247-253.
18. Vallejo J. G., Starke J. R. Tuberculosis and pregnancy // Clin. Chest Med. – 1992. – Vol. 13, № 4. – P. 693-707.
19. Zenner D., Kruijshaar M. E., Andrews N. et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care based cohort and self-controlled case series study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – № 185. – P. 779-784. doi: 10.1164/rccm.201106-1083OC. <https://doi.org/10.1164/rccm.201106-1083OC> PubMed: 22161161.
- Reproductive Technology). Available at: <http://www.consultant.ru>. Accessed as of 10.10.2017. (In Russ.)
5. The Procedure for Obstetric and Gynecological Care Provision in Krasnoyarsk Krai. The website of the Krasnoyarsk Ministry of Health. Available at: http://www.kraszdrav.ru/assets/documents/poryadok_krasnoyarskiy_kray-po_808n-pc60.rar. Accessed as of 10.10.2017. (In Russ.)
6. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (Revision of 2016). Available at: <http://www.who.int/entity/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/index.html>. Accessed as of 10.10.2017.
7. Rymashevskiy A.N., Volkov A.E., Nechayuk V.I. Comparative analysis of the course of pregnancy, delivery and perinatal outcomes in the apparently healthy women and those ill with tuberculosis. *Sibirskoye Med. Obozreniye*, 2007, no. 2, pp. 113-116. (In Russ.)
8. Yakimova A.V., Shkurupiy V.A. Pregnancy and delivery in the women suffering from respiratory tuberculosis: specific development and outcomes. *J. Akush. I Zhen. Bolezni.*, 2009, no. 4, pp. 70-78. (In Russ.)
9. Yakovleva A.A., Mordyk A.V., Zhukova N.V., Antropova V.V., Leontiev V.V., Nikolaeva I.I. Analysis of the course and outcomes of concurrent tuberculosis and pregnancy in patients of the reproductive age. *Sibirskoye Med. Obozreniye*, 2012, no. 1, pp. 67-70. (In Russ.)
10. Dr. J.A. McIntyre, Anova Health Institute. *Tuberculosis in pregnancy*. BJOG, 2011, no. 2, pp. 226-231.
11. Gupta A., Mathad J.S., Abdel-Rahman S.M. et al. Toward earlier inclusion of pregnant and postpartum women in tuberculosis drug trials: consensus statements from an international expert panel. *Clin. Infect. Dis.: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2016, vol. 62, no. 6, pp. 761-769. doi:10.1093/cid/civ991.
12. Jana N., Vasishta K., Jindal S.K. et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1994, vol. 44, no. 2, pp. 119-124.
13. Loto O.M. Awowole. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J. Pregnancy*, 2012:379271. doi:10.1155/2012/379271.
14. Mathad J.S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. Mayer KH. *Clin. Infect. Dis.: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2012, vol. 55, no. 11, pp. 1532-1549. doi:10.1093/cid/cis732.
15. Ricardo Figueroa-Damian1 Jose L., Arredondo-Garcia. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am. J. Perinatol.*, 1998, vol. 15, no. 5, pp. 303-306.
16. Snider D. Pregnancy and tuberculosis. *Chest*, 1984, no. 86, pp. 10S-13S.
17. Tripaty S.N., Tripaty S.N. Tuberculosis and pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2003, no. 80, pp. 247-253.
18. Vallejo J.G., Starke J.R. Tuberculosis and pregnancy. *Clin. Chest Med.*, 1992, vol. 13, no. 4, pp. 693-707.
19. Zenner D., Kruijshaar M.E., Andrews N. et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care based cohort and self-controlled case series study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, no. 185, pp. 779-784. doi: 10.1164/rccm.201106-1083OC. <https://doi.org/10.1164/rccm.201106-1083OC> PubMed: 22161161.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

Нестеренко Анна Викторовна

КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1»,

заместитель главного врача по медицинской части.

660078, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 26.

Тел./факс: 8 (3912) 61-76-65.

E-mail: nesterenko.a@list.ru**Anna V. Nesterenko**Krasnoyarsk Regional TB Dispensary no. 1,
Deputy Head Doctor for Medical Activities.

26, 60 let Oktyabrya St.,

Krasnoyarsk, 660078.

Phone/Fax: +7 (3912) 61-76-65.

Email: nesterenko.a@list.ru

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Зими́на Вера Николаевна

доктор медицинских наук,
доцент кафедры инфекционных болезней с курсами
эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института.
E-mail: vera-zim@yandex.ru

Белобородова Елена Николаевна

ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами
эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института.
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.
E-mail: lenor.schmidt@gmail.com

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва,
Яузская аллея, д. 2.

Карпина Наталья Леонидовна

доктор медицинских наук, заведующая
клинико-диагностическим отделом.
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Каюкова Светлана Ивановна

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник фтизиатрического отдела.
E-mail: kajukovalnp@gmail.com

People's Friendship University of Russia,
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198

Vera N. Zimina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
at the Infectious Diseases Department with Training Courses
in Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute.
Email: vera-zim@yandex.ru

Elena N. Beloborodova

Assistant of the Infectious Diseases Department with Training
Courses in Epidemiology and Phthisiology of the Medical
Institute.
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.
Email: lenor.schmidt@gmail.com

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Nataliya L. Karpina

Doctor of Medical Sciences,
Head of Clinical Diagnostic Department.
Email: natalya-karpina@rambler.ru

Svetlana I. Kayukova

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Phthisiology Department.
Email: kajukovalnp@gmail.com

Поступила 30.11.2017

Submitted as of 30.11.2017

СЛУЧАЙНЫЕ НАХОДКИ ПРИ СКРИНИНГЕ РАКА ЛЕГКОГО МЕТОДОМ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

А. Е. НИКОЛАЕВ, В. А. ГОМБОЛЕВСКИЙ, А. П. ГОНЧАР, А. Н. ШАПИЕВ, А. Ш. ЛАЙПАН, С. П. МОРОЗОВ

ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

В 2017 г. в г. Москве начат проект «Московский скрининг рака легкого» путем применения низкодозной компьютерной томографии (НДКТ), направленный на проведение селективного скрининга злокачественных новообразований (ЗНО) легкого в амбулаторно-поликлиническом звене.

Основная задача проекта: повысить выявляемость рака легкого на ранних стадиях и в перспективе снизить смертность от этого заболевания.

Цель исследования: оценить значимость случайных находок, выявляемых в процессе селективного скрининга рака легкого методом НДКТ в г. Москве.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены случайно отобранные 254 НДКТ, выполненные в рамках программы скрининга. При повторном просмотре изображений и протоколов учитывали все патологические находки (кроме очагов в легких, оцененных по классификации «LungRADS-2014»).

Результаты. При анализе распространенности и характера случайных находок, выявляемых при НДКТ-скрининге, установлено, что в большинстве случаев такие находки имеют высокую клиническую и/или прогностическую значимость. Наиболее часто выявляются (% от числа лиц со случайными находками): кальциноз коронарных артерий – 49,3%; утолщение стенок бронхов – 34,9%; бронхоэктазы – 34,9%; эмфизема – 21,6%.

При первичных интерпретациях результатов НДКТ недостаточное внимание уделяется описанию патологических изменений, кроме классифицируемых по «Lung RADS-2014» очагов. Требуется дальнейшая научно-методическая работа по организации выявления и обоснованной маршрутизации лиц со случайными находками.

Выводы. Случайные находки встречаются в 87,1% случаев при проведении селективного скрининга рака легкого методом НДКТ. Наиболее часто случайные находки локализируются в сердечно-сосудистой (75,4%) и дыхательной (68,3%) системах, при этом они носят клинически и прогностически значимый характер.

Ключевые слова: скрининг рака легкого, индекс коронарного кальция, случайные находки, низкодозная компьютерная томография, аневризма аорты

Для цитирования: Николаев А. Е., Гомболевский В. А., Гончар А. П., Шапиев А. Н., Лайпан А. Ш., Морозов С. П. Случайные находки при скрининге рака легкого методом низкодозной компьютерной томографии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 60-67. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-60-67

INCIDENTAL FINDINGS DURING LUNG CANCER SCREENING BY LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY

A. E. NIKOLAEV, V. A. GOMBOLEVSKIY, A. P. GONCHAR, A. N. SHAPIEV, A. SH. LAYPAN, S. P. MOROZOV

Scientific Practical Medical Radiology Center by Moscow Health Department, Moscow, Russia

In Moscow in 2017, the project named Moscow Screening for Lung Cancer was started using low-dose computed tomography (LDCT) for selective screening for lung malignant tumors in the out-patient facilities and polyclinics.

The main goal of the project: to improve early detection of lung cancer and reduce mortality caused by this disease in the long term.

The objective of the study: to assess the importance of incidental findings during selective screening for lung cancer by LDCT in Moscow.

Subjects and Methods. The retrospective study included 254 randomly selected LDCT, which were performed as a part of the screening program. During the repeated examination of images and protocols, all abnormalities were taken into account (but for foci in the lungs evaluated as per LungRADS-2014).

Results. When analyzing the dissemination and character of incidental findings, detected by LDCT screening, it was found out that such findings had high clinical and/or predictive value in the majority of cases. The following disorders were detected the most often (% of those with incidental finding): coronary artery calcium - 49.3%; thickening of bronchial walls - 34.9%; bronchiectasis - 34.9%; emphysema - 21.6%.

During primary interpretation of LDCT results, less attention was paid to description of abnormalities but for foci evaluated as per Lung RADS-2014. Further research and organization are needed to provide detection and reasonable routing for those with incidental findings.

Conclusions. Incidental findings occur in 87.1% of cases during selective screening for lung cancer by LDCT. The majority of incidental findings are located in the cardio-vascular (75.4%) and respiratory (68.3%) systems, and they possess clinical and predictive value.

Key words: lung cancer screening, coronary calcium index, incidental findings, low dose computed tomography, aortic aneurysm

For citations: Nikolaev A.E., Gombolevskiy V.A., Gonchar A.P., Shapiev A.N., Laypan A.Sh., Morozov S.P. Incidental findings during lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 11, P. 60-67. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-60-67

Рак легкого – одно из самых распространенных и агрессивных онкологических заболеваний. И если для жителя Российской Федерации риск умереть от злокачественных новообразований (ЗНО) в целом составляет 12,8%, то риск смерти именно от рака легкого достигает 2,6%. Пятилетняя выживаемость при этом заболевании составляет менее 15% [3, 4]. Рак легкого представляет собой актуальную медицинскую и социально-экономическую проблему, требующую особых усилий в части обеспечения своевременного, как можно более раннего выявления.

В 2017 г. в г. Москве начат проект «Московский скрининг рака легкого» путем применения низкодозной компьютерной томографии (НДКТ), направленный на проведение селективного скрининга ЗНО легкого в амбулаторно-поликлиническом звене. Проект организован ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения Москвы». Разработан полный пакет методических и нормативно-правовых документов, подготовлены и инсталлированы низкодозные протоколы, проведено обучение персонала, выстроена система маршрутизации, ведется постоянный мониторинг проекта [1]. В течение 2017 г. было проведено 5 310 НДКТ, 89,6% из них – для лиц, соответствующих критериям включения в группу риска. Отметим, что в настоящее время в мире проводится несколько аналогичных проектов скрининга, доказавших свою значимость в повышении ранней выявляемости и снижении смертности [15].

Наряду с очагами в легких, по данным НДКТ возможно выявить и другие клинически значимые находки (например, эмфизему или кальцификацию коронарных артерий), которые рентгенологи должны адекватно интерпретировать для выбора правильной тактики ведения пациента. При первичных исследованиях в программе National Lung Cancer Screening Trial (NLST) у 10,2% обследованных, не имеющих признаков рака легких, выявили клинически значимые случайные находки. В Канадском скрининговом исследовании при помощи НДКТ у 19% исследуемых выявили случайные находки, при этом 0,8% из них были клинически значимыми и требовали немедленной дальнейшей маршрутизации пациента.

Отношение к случайным находкам двоякое. С одной стороны, анализ результатов программы скрининга Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) показал, что в группе риска случайно выявленный коронарный кальций является предиктором сердечно-сосудистых событий и повышает риск смерти, с другой – идентификация случайных находок требует дообследования пациента, что повышает расходы на медицинское обслуживание (не всегда оправданно), а также увеличивает риск вреда от последующих медицинских процедур.

Взвешенный подход, по нашему мнению, состоит в обнаружении, учете и обоснованной маршру-

тизации лиц с выявленными случайными находками. В отличие от статистики в международных публикациях распространенность и характер случайных находок в проекте «Московский скрининг рака легкого» еще не изучены, как и не принята общая тактика в отношении маршрутизации обследуемых.

Цель исследования: оценить значимость случайных находок, выявляемых в процессе селективного скрининга рака легкого методом НДКТ в г. Москве.

Материалы и методы

В процессе первичного (baseline) раунда скрининга проведено 5 310 НДКТ в десяти медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь взрослому населению г. Москвы. Исследования проводили на компьютерном томографе Toshiba Aquilion 64 по специально разработанным низкодозным протоколам для разных весовых категорий пациентов с дозой лучевой нагрузки до 1 мЗв, соответствующим критериям профилактических рентгеновских исследований взрослого населения (СанПиН 2.6.1.1192-03). Из указанных 5 310 исследований 4 762 (89,7%) выполнены лицам, соответствующим критериям для включения в группу риска рака легкого. Определенная часть из этих пациентов была направлена к онкологу, фтизиатру, терапевту [1].

В исследование включили 254 (4,78%) НДКТ, которые были выбраны с помощью генератора случайных чисел. При этом результаты пациентов, которые были маршрутизированы для дополнительных обследований и консультаций по итогам НДКТ, не рассматривались. В отобранную группу включены результаты НДКТ 142 (56,0%) мужчин и 112 (44,0%) женщин; средний возраст составил 61 год. Точное возрастное распределение обследованных: 55-59 лет – 25,2% (64) лиц, 60-64 года – 25,2% (64), 65-69 лет – 24,8% (63), 70-74 года – 24,8% (63).

Проведен ретроспективный пересмотр результатов (изображений и протоколов описаний) НДКТ органов грудной клетки, выполненных в рамках проекта «Московский скрининг рака легкого» в 2017 г., для предварительной оценки распространенности и характера случайных находок. При этом исключали очаги, классифицированные по Lung RADS-2014. Пересмотр выполнен двумя независимыми экспертами, имеющими опыт работы в торакальной радиологии более 7 лет, с последующим коллегиальным обсуждением.

Медицинские данные деперсонализированы в соответствии с действующим законодательством по защите персональных данных. Анализ изображений в стандарте DICOM 3.0 проведен с помощью программного обеспечения «AGFA Agility Enterprise 8.0» и «OsiriX MD (v.5.5.1 64-bit)». Получены и проанализированы количественные данные (рис. 1).

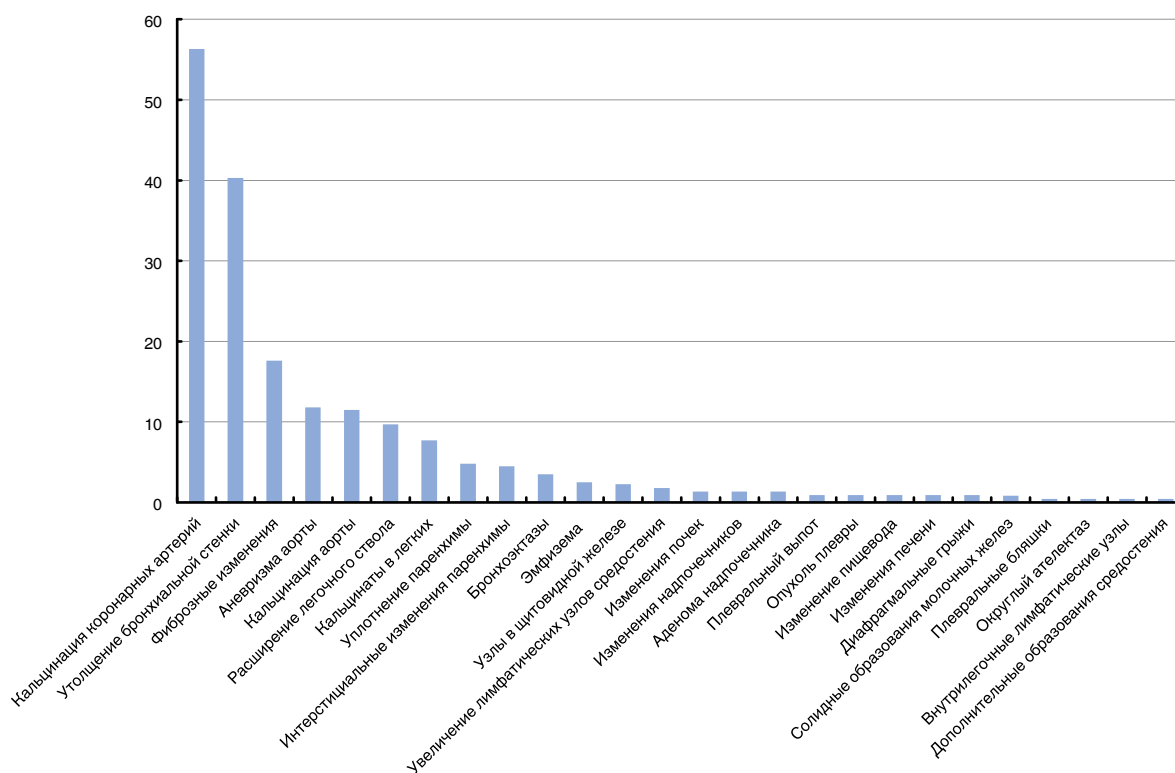


Рис. 1. Структура случайных находок по НДКТ при скрининге рака легкого в процессе ретроспективного пересмотра результатов НДКТ-исследований в 221/254 случае (87,0%) были выявлены случайные находки
Fig. 1. The structure of incidental findings by LDCT during lung cancer screening during retrospective examination of LDCT results, in 221/254 cases (87.0%) there were incidental findings

Результаты исследования

Локализация случайных находок была следующей: легкие и бронхи – 68,3% (174) случаев, плевра – 2,75% (7), сердечно-сосудистая система – 75,4% (192), средостение – 2,75% (7), некоторые органы брюшной полости и забрюшинного пространства – 4,2% (10), органы эндокринной системы – 2,7% (7), молочные железы – 0,8% случаев.

Суммарно 58,4% (148/254) случайных находок не были описаны в первоначальных протоколах НДКТ-исследований.

При первичном описании НДКТ наиболее часто рентгенологи не указывали в протоколах изменения надпочечников (3 случая, не указаны все 100,0%), расширение легочного ствола (19 – 100,0%), расширение восходящей и нисходящей аорты (159 – 82,3%), а также наличие коронарного кальция (64 – 33,0%).

Далее охарактеризуем случайные находки по органам и системам.

Легкие и бронхи

Всего случайные находки со стороны дыхательной системы выявлены в 68,5% (174/254) случаев. В первичных протоколах НДКТ были указаны только 42,5% (74/174) из них.

Наиболее частые случайные находки, выявленные со стороны дыхательной системы:

- утолщение бронхиальной стенки – 51,1% (90/174),
- эмфизема – 31,65% (49/174),
- бронхоэктазы – 51,1% (90/174),
- интерстициальные изменения паренхимы – 16,4% (29/174),
- уплотнение паренхимы – 6,1% (11/174),
- фиброзные изменения – 22,3% (39/174),
- кальцинаты – 9,8% (17/174).

Полученные данные согласуются с опубликованными результатами аналогичных программ скрининга. Например, у пациентов, обследованных в рамках «Cleveland Clinic Lung Cancer Screening Program», эмфизема и утолщение бронхиальной стенки зафиксированы в 50,6 и 39,4% случаев соответственно [16]. В иной программе скрининга подозрительные на инфекцию или воспаление находки обнаружены у 6,1% обследованных [14].

При наличии фиброзных изменений должно приниматься решение о терапии препаратами, достоверно замедляющими прогрессирование заболевания и снижающими смертность в популяции, или о трансплантации [19].

Уплотнение легочной паренхимы может свидетельствовать об инфекции (в том числе туберкулезной), но также оно очень характерно для курильщиков. Риск бактериального и вирусного интерстициального поражения легочной парен-

химы у курящих в 2-4 раза выше, чем у некурящих [6, 20].

Особую значимость среди указанных находок имеют эмфизема и утолщение бронхиальной стенки – симптомы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), причиной развития которой примерно в 79% случаев является курение [11].

ХОБЛ фиксируется в анамнезе у 31,6% (1 678) участников программ скрининга рака легкого. Показано, что НДКТ-скрининг может способствовать выявлению ХОБЛ на ранней стадии [15].

Полагаем, что при выявлении в процессе скрининга у пациентов эмфиземы и утолщения бронхиальной стенки их следует направлять на проведение спирометрии и иных функциональных проб.

Плевра и плевральная полость

Всего случайные находки со стороны плевры и плевральной полости выявлены в 2,72% (7/254) случаев. В первичных протоколах НДКТ были указаны только 43,0% (3) из них.

Наиболее частыми случайными находками из 7 выявленных со стороны плевры и плевральной полости явились:

- плевральный выпот – 28,5% (2),
- плевральные бляшки – 14,2% (1),
- округлый ателектаз – 14,2% (1),
- внутрилегочные лимфатические узлы – 14,2% (1),
- опухоль плевры – 28,5% (2).

В программах скрининга рака легкого такие случайные находки обнаруживают в 1-5% случаев [6, 13]. В частности, встречаемость плевральных бляшек и плеврального выпота составляет от 1,2 до 3,8%. Плевральные бляшки ассоциируют с пневмокониозом (асбестозом). Поэтому анкетирование пациентов при отборе на скрининг обязательно должно включать вопросы о контакте с асбестом в анамнезе.

Показано, что наличие плевральных бляшек у больных с верифицированным раком легких достоверно ассоциируется с более высоким риском смерти [18]. Следовательно, выявление при НДКТ-скрининге плевральных бляшек является прогностическим фактором, который должен быть зафиксирован и особо отмечен в медицинской документации.

Сердечно-сосудистая система

Всего случайные находки со стороны сердечно-сосудистой системы выявлены в 76,4% (169/221) случаев. В первичных протоколах НДКТ были указаны 67,0% (113) из них, при этом каких-либо рекомендаций (например, консультация врача-кардиолога) не дано.

Структура наиболее частых случайных находок со стороны сердечно-сосудистой системы приведена на рис. 2.

В большинстве случаев (64,5%; 124/169) случайной находкой был кальциноз коронарных артерий.

По результатам анализа данных, полученных в ходе программы скрининга «National Lung Screening

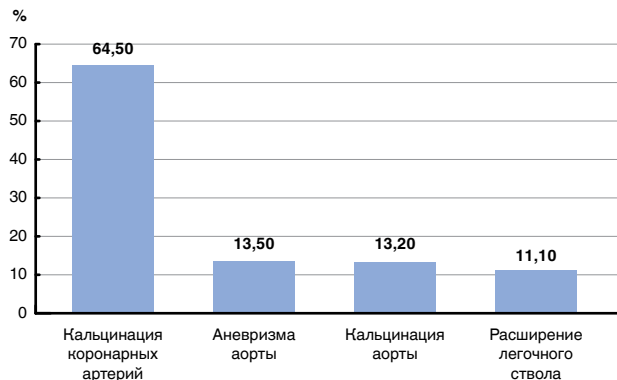


Рис. 2. Структура случайных находок со стороны сердечно-сосудистой системы, выявляемых в процессе скрининга рака легкого методом НДКТ

Fig. 2. The structure of incidental findings in cardio-vascular system detected during lung cancer screening by LDCT

Trial (NLST)», доказана клиническая значимость выявлений кальциноза коронарных артерий в процессе НДКТ-скрининга рака легкого [10]. Впрочем, как и некоторых других случайных находок [2].

Оценка коронарного кальция способствует более раннему назначению лечения, при том что большая часть обследуемых лиц только лишь на основании двух показателей (возраст и срок курения) уже являются кандидатами на терапию [10].

Одной из нередких находок была и аневризма аорты (более 4,1 см в диаметре), крайне редко указываемая при первичных описаниях. В такой ситуации обосновано направление пациентов на повторное исследование через 6 мес. в силу следующих обстоятельств.

Хирургическое вмешательство при аневризме аорты показано [17]:

- при скорости роста более 0,5 см в год;
- исходном диаметре грудного отдела аорты более 5,5 см (при первичном исследовании);
- исходном диаметре грудного отдела аорты более 4,4-5,0 см на фоне системного заболевания соединительной ткани или при наличии симптоматики.

При помощи НДКТ возможно раннее выявление клинически значимых изменений сердечно-сосудистой системы, в числе которых наиболее значим коронарный кальций.

По факту выявления перечисленных изменений при НДКТ-скрининге рака легкого необходимо обязательно направление пациента на консультацию врача-кардиолога.

Патологические изменения в средостении

Всего случайные находки в средостении выявлены в 2,75% (7/254) случаев. В первичных протоколах НДКТ указаны 71,0% (5) из них (рис. 3).

Случайными находками, выявленными у 7 пациентов со стороны органов средостения, явились:

- увеличение лимфатических узлов – 57,1% (4),
- изменение пищевода – 28,5% (2),

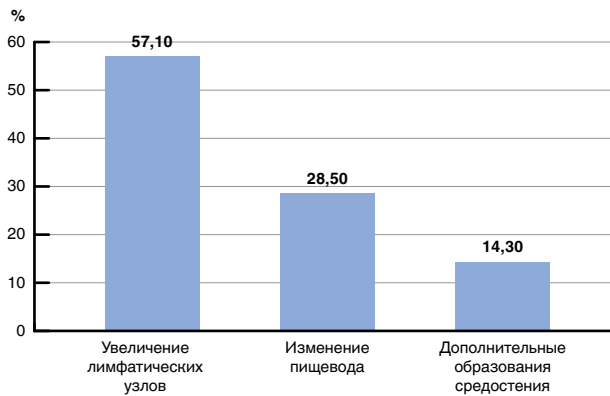


Рис. 3. Структура случайных находок в средостении, выявленных в процессе скрининга рака легкого методом НДКТ

Fig. 3. The structure of incidental findings in the mediastinum during lung cancer screening by LDCT

- дополнительные образования средостения – 14,3% (1).

Лимфаденопатия (лимфатический узел 1 см и более по короткой оси) обычно обусловлена инфекционным поражением, отеком, диффузным заболеванием легких (саркоидоз или идиопатический легочный фиброз), лимфомой или метастатическим поражением. В клинических случаях, когда увеличение медиастинальных или hilarных лимфатических узлов визуализируется одновременно с отеком или фиброзом легких, саркоидозом, или инфекционным поражением целесообразно не назначать повторных исследований [13]. Однако если идентифицирован изолированный, значительно увеличенный лимфатический узел средостения, то повторное исследование оправдано.

Оценка пищевода при помощи НДКТ ограничена из-за отсутствия внутривенного и перорального контрастирования, но, тем не менее, возможно идентифицировать его дилатацию (например, вследствие ахалазии, склеродермии или воспаления), также легко поддается визуализации такой паттерн, как утолщение стенки, причиной которой является инфекция или воспаление. По данным программы скрининга ЗНО легких «Early Lung Cancer Action Project (ELCAP)», рак пищевода в качестве случайной находки обнаруживается в 2 из 9 263 случаев. При этом доброкачественные опухоли (лейомиома, полип, папиллома, липома, нейрофиброма) составляют менее 1% от всех неоплазий пищевода. Особое внимание к изменениям со стороны пищевода вполне обоснованно, так как курильщики находятся в группе риска по ЗНО этой локализации. Особенно велик риск плоскоклеточного рака, который обычно не проявляется дисфагией или потерей массы тела вплоть до крайне значительного сужения просвета пищевода [2].

Новообразования средостения (чаще всего опухоли и гиперплазия тимуса), по данным программ НДКТ-скрининга, составляют менее 1% (1) [5, 8].

Данные литературы согласуются и с результатами наших наблюдений. Вместе с тем КТ – недостаточная методика для дифференциальной диагностики различных стадий рака тимуса [5, 7]. Считается, что выполнение хирургических манипуляций при его новообразованиях диаметром более 3 см снижает риск рецидива и улучшает выживаемость в долгосрочном периоде. Явно доброкачественные образования (кисты, липомы) не требуют дальнейших повторных исследований. В остальных случаях показано КТ с болюсным контрастированием органов грудной клетки для первичной оценки образования перед началом лечения.

Патологические изменения некоторых органов брюшной полости и забрюшинного пространства

Всего случайные находки в органах указанных локализаций выявлены в 4,1% (10) случаев. В первичных протоколах НДКТ были указаны лишь 30,0% (3) из них, при этом каких-либо рекомендаций по дальнейшей тактике не дано.

Наиболее частыми случайными находками со стороны органов эпигастральной и правой, левой поддиафрагмальных областей, выявленными у 10 обследованных лиц, явились:

- изменения печени – 20% (2),
- изменения почек – 30% (3),
- изменения надпочечников – 30% (3),
- диафрагмальные грыжи – 20% (2).

Считаем обязательными описание и документирование случайных находок со стороны органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Относительно их предлагается придерживаться общей тактики ведения случайных находок [16].

Эндокринная система

Всего случайные находки в органах эндокринной системы выявлены в 3,2% (8/254) случаев. В первичных протоколах НДКТ эти находки не указаны вовсе.

Наиболее частыми случайными находками у 8 выявленных лиц явились:

- узлы в щитовидной железе – 62,5% (5),
- аденома надпочечника – 37,5% (3).

При обнаружении указанных артефактов считаем необходимым маршрутизировать пациента на ультразвуковое исследование щитовидной железы и компьютерную томографию по специальному протоколу.

Молочные железы

В молочных железах случайные находки (солидные образования) обнаружены в 0,8% (2/254) случаев. В первичных протоколах НДКТ эти находки также не были указаны.

При обнаружении указанных артефактов считаем необходимым руководствоваться принципами «Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)» и маршрутизировать пациентов на выполнение маммографии, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии.

Таким образом, нами предварительно (на ограниченной выборке) изучены распространенность и характер случайных находок в проекте «Московский скрининг рака легкого» методом НДКТ. Наибольшее количество случайных находок обнаружено со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а наименьшее – в молочных железах, средостении и в органах эндокринной системы. Наибольшее количество случайных находок, не указанных в первичных протоколах описаний, обнаружено со стороны эндокринной системы, молочных желез, сердечно-сосудистой системы, а наименьшее – со стороны дыхательной системы, включая плевру и плевральную полость. Частота и характер выявления клинически значимых артефактов (кальциноз коронарных артерий, эмфизема и утолщение стенок бронхов, новообразования внелегочных локализаций) указывают на высокую значимость особой работы не только с очагами в легких, но и с сопутствующей патологией в процессе селективного скрининга. Наше мнение подтверждается и данными литературы. Согласно исследованиям результатов программы «NLST», доказано, что НДКТ-скрининг рака легкого не только снижает смертность, но и позволяет диагностировать иные заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем. При корректно выстроенной схеме маршрутизации скрининг сохраняет экономическую рентабельность даже при включении затрат на дополнительные исследования пациентов по по-

воду случайных находок [9]. При помощи НДКТ, используемой в скрининге рака легких, возможно выявлять клинически значимые случайные находки, такие как эмфизема или кальцификации коронарных артерий.

Выводы

1. В процессе выполнения программы селективного скрининга рака легкого методом НДКТ установлено, что случайные находки встречаются в 87,5% случаев, наиболее часто они локализуются в сердечно-сосудистой (75,4% – 167) и дыхательной (68,3% – 151) системах.

2. При анализе распространенности и характера случайных находок, выявляемых при НДКТ-скрининге, установлено, что в большинстве случаев такие находки имеют высокую клиническую или прогностическую значимость. Наиболее часто выявляются (% от общего числа лиц): кальциноз коронарных артерий – 49,3% (154), утолщение стенок бронхов – 34,9% (89), бронхоэктазы – 34,9% (89), эмфизема – 21,6% (55).

3. При первичных интерпретациях результатов НДКТ недостаточное внимание уделяется описанию патологических изменений, кроме классифицируемых по Lung RADS-2014 очагов, это требует научно-методической работы по выявлению и обоснованной маршрутизации лиц со случайными находками.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомболевский В. А., Барчук А. А., Лайпан А. Ш., Ветшева Н. Н. и др. Организация и эффективность скрининга злокачественных новообразований легких методом низкодозной компьютерной томографии // Радиология. Практика. - 2018. - № 1 (67). - С. 28-36.
2. Гомболевский В. А., Харламов К. А., Пятницкий И. А., Ким С. Ю., Морозов С. П. Шаблоны протоколов описаний исследований по специальности «рентгенология». Компьютерная томография. ГБУЗ города Москвы «Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения города Москвы».
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). - М., 2018. - 250 с.
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. - М., 2017. - 236 с.
5. Ackman J. B., Verzosa S., Kovach A. E. et al. High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts? // Eur. J. Radiol. - 2015. - Vol. 84. - P. 524-533.
6. Alpert J. B., Naidich D. P. Imaging of incidental findings on thoracic computed tomography // Radiol. Clin. North. Am. - 2011. - Vol. 49. - P. 267-289.
7. Araki T., Sholl L. M., Gerbaudo V. H. et al. Intrathymic cyst: Clinical and radiological features in surgically resected cases // Clin. Radiol. - 2014. - Vol. 69. - P. 732-738.

REFERENCES

1. Gombolevskiy V.A., Barchuk A.A., Laypan A.Sh., Vetsheva N.N. et al. Organization and efficiency of screening for malignant lung tumors by low-dose computed tomography. *Radiologiya. Praktika*. 2018, no. 1 (67), pp. 28-36. (In Russ.)
2. Gombolevskiy V.A., Kharlamov K.A., Pyatnitskiy I.A., Kim S.Yu., Morozov S.P. *Shablony protokolov opisaniy issledovaniy po spetsialnosti rentgenologiiya. Kompyuternaya tomografiya*. [Protocol templates for description of X-ray examinations. Computed tomography]. GBUZ Goroda Moskvy Nauchno-Prakticheskiy Tsentriy Meditsinskoy Radiologii Departamenta Zdravookhraneniya Goroda Moskvy Publ.
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 g. (zabolevaemost i smertnost)*. [Malignant tumors in Russia in 2016. (Incidence and mortality)]. Moscow, 2018, 250 p.
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 g.* [State of oncological care for the population of Russia]. Moscow, 2017, 236 p.
5. Ackman J.B., Verzosa S., Kovach A.E. et al. High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts? *Eur. J. Radiol.*, 2015, vol. 84, pp. 524-533.
6. Alpert J.B., Naidich D.P. Imaging of incidental findings on thoracic computed tomography. *Radiol. Clin. North. Am.*, 2011, vol. 49, pp. 267-289.
7. Araki T., Sholl L.M., Gerbaudo V.H. et al. Intrathymic cyst: Clinical and radiological features in surgically resected cases. *Clin. Radiol.*, 2014, vol. 69, pp. 732-738.

8. Bernheim A., Auffermann W.F., Stillman A.E. The dubious value of coronary calcium scoring on lung cancer screening CT // *JACR*. - 2017. - Vol. 14. - P. 343-344.
9. Black W.C., Gareen I.F., Soneji S.S. et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial // *N. Engl. J. Med.* - 2014. - Vol. 371. - P. 1793-1802.
10. Chiles C., Duan F., Gladish G.W. et al. Association of coronary artery calcification and mortality in the National Lung Screening Trial: a comparison of three scoring methods // *Radiology*. - 2015. - Vol. 276. - P. 82-90.
11. Csiksz N.G., Gartman E.J. New developments in the assessment of COPD: early diagnosis is key // *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon Dis.* - 2014. - Vol. 9. - P. 277-286. doi: 10.2147/COPD.S46198.
12. Frank L., Quint L.E. Chest CT incidentalomas: thyroid lesions, enlarged mediastinal lymph nodes, and lung nodules // *Cancer Imaging*. - 2012. - Vol. 12. - P. 41-48.
13. Mazzei M.A., Contorni F., Gentili F. et al. Incidental and underreported pleural plaques at chest CT: Do not miss them - asbestos exposure still exists // *BioMed Res. Int.* - 2017. - 6797826.
14. McKee B.J., Regis S.M., McKee A.B. et al. Performance of ACR Lung-RADS in a clinical CT lung- screening program // *J. Am. Coll. Radiol.* - 2015. - Vol. 12. - P. 273-276.
15. Morgan L., Choi H., Reid M. et al. Frequency of incidental findings and subsequent evaluation in low-dose computed tomographic scans for lung cancer screening // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2017. - Vol. 14. - P. 1450-1456.
16. Munden R.F., Carter B.W., Chiles C., MacMahon H., Black W.C., Ko J.P., McAdams H.P., Rossi S.E., Leung A.N., Boiselle P.M., Kent M.S., Brown K., Dyer D.S., Hartman T.E., Goodman E.M., Naidich D.P., Kazerooni E.A., Berland L.L., Pandharipande P.V. Managing Incidental Findings on Thoracic CT: Mediastinal and Cardiovascular Findings. A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee // *J. Am. Coll. Radiol.* - 2018. - Jun 20. pii: S. 1546-1440(18) 30530-1.
17. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA), Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
18. Pairon J.C., Andujar P., Rinaldo M. et al. Asbestos exposure, pleural plaques, and the risk of death from lung cancer // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2014. - Vol. 190. - P. 1413-1420.
19. Raghu G., Rochweg B., Zhang Y. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 192. - P. e3-e19.
20. Stout J.E., Koh W.-J., Yew W.W. Update on pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria // *Int. J. Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 45. - P. 123-134.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения города Москвы»,
109029, Москва, Средняя Калитниковская ул., д. 28, стр. 1.
Тел.: 8 (495) 670-74-80.

Николаев Александр Евгеньевич

младший научный сотрудник отдела развития качества радиологии.
E-mail: a.e.nikolaev@yandex.ru

Гомболевский Виктор Александрович

кандидат медицинских наук,
руководитель отдела развития качества радиологии.
E-mail: gomboleviskiy@nrcpmr.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Scientific Practical Medical Radiology Center by Moscow Health Department,
28, Bd. 1, Srednaya Kalitnikovskaya St.,
Moscow, 109029.
Phone: +7 (495) 670-74-80.

Aleksandr E. Nikolaev

Junior Researcher of Department for Radiology Quality Enhancement
Email: a.e.nikolaev@yandex.ru

Viktor A. Gomboleviskiy

Candidate of Medical Sciences,
Head of Department for Radiology Quality Enhancement
Email: gomboleviskiy@nrcpmr.ru

Гончар Анна Павловна

аналитик отдела координации научной деятельности.
E-mail: a.gonchar@npcmr.ru

Шапиев Арсен Нуруллаевич

аналитик отдела координации научной деятельности.
E-mail: a.shapiev@npcmr.ru

Лайпан Альбина Шурумовна

врач-рентгенолог,
аналитик отдела развития качества радиологии.
E-mail: a.laipan@npcmr.ru

Морозов Сергей Павлович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (495) 678-54-95, 8 (495) 671-56-54.
E-mail: npcmr@zdrav.mos.ru

Anna P. Gonchar

Analyst of Research Coordination Department.
Email: a.gonchar@npcmr.ru

Arsen N. Shapiev

Analyst of Research Coordination Department.
Email: a.shapiev@npcmr.ru

Albina Sh. Laiпан

Radiologist, Analyst of Department
for Radiology Quality Enhancement
Email: a.laipan@npcmr.ru

Sergey P. Morozov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (495) 678-54-95; +7 (495) 671-56-54.
Email: npcmr@zdrav.mos.ru

Поступила 11.03.2018

Submitted as of 11.03.2018

**Разрешен детям
старше 3-х лет**

**ВЕРНЫЙ ШАГ
В ПРАВИЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА**

Фтизопирам® Фтизопирам® В₆



- ★ В 2 РАЗА УМЕНЬШАЮТ КОЛИЧЕСТВО ПОТРЕБЛЯЕМЫХ ТАБЛЕТОК В СУТКИ^{2,3,4}
- ★ РАЗРЕШЕНЫ ДЕТЯМ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ И ВЗРОСЛЫМ¹
- ★ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОПОСТАВИМА С МОНОПРЕПАРАТАМИ АНАЛОГИЧНОГО СОСТАВА⁵
- ★ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ⁶
- ★ ФТИЗОПИРАМ® ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП

ВХОДИТ В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: I И III РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ.⁶

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
Перед назначением препаратов ознакомьтесь с инструкциями по применению.

РЕКЛАМА

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ИНСТРУКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СООТВЕТСТВУЮЩИХ МНН, УТВЕРЖДЕННЫХ МЗ И СР РФ.
2. Соколова Г.Б., Звев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов// Главврач – 2005. – № 9. – С. 26-33.
3. Звев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Д., Стерликов С.А., Русских О.Е.: Фтизоэтам В₆ и Фтизопирам В₆ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ВЫДЕЛЕНИЕМ МИКОБАКТЕРИЙ//Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44-52.
4. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Мохирев А.В., Джюра П.И., Морозова Т.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике//Биомедицина – 2011. – № 3. – С. 141-148.
5. Перельман М.И. Общие принципы лечения туберкулеза//ФТИЗИАТРИЯ. НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО/ПОД РЕДАКЦИЕЙ М.И. ПЕРЕЛЬМАНА. – М.: ГЭОТАР – МЕДИА, 2007 – С. 512.
6. Приказ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

© Т. Е. ТЮЛЬКОВА, 2018

УДК 616.24-002.5:615.2

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-11-69-73

ВЛИЯНИЕ ПИРИДОКСИНА И ПРЕПАРАТОВ ГИДРОЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Т. Е. ТЮЛЬКОВА

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, Москва, Россия

При проведении полихимиотерапии у больных туберкулезом имеется необходимость применения лекарственных препаратов, способных нивелировать или уменьшать ее побочные эффекты. В обзоре представлена научная информация о воздействии пиридоксина и его производных на нервную систему и взаимодействии с препаратами гидрозида изоникотиновой кислоты. В обзоре имеются сведения о комбинированных препаратах для лечения туберкулеза, содержащих пиридоксин или пиридоксина гидрохлорид.

Ключевые слова: пиридоксин, пиридоксина гидрохлорид, гидрозид изоникотиновой кислоты, туберкулез, комбинированные препараты с фиксированными дозами

Для цитирования: Тюлькова Т. Е. Влияние пиридоксина и препаратов гидрозида изоникотиновой кислоты на нервную систему при лечении туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 69-73. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-69-73

EFFECT OF PYRIDOXINE AND ISONICOTINIC ACID HYDRAZIDE ON THE NERVOUS SYSTEM DURING TUBERCULOSIS TREATMENT

Т. Е. TYULKOVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

When treating tuberculosis patients with multi-component chemotherapy it is necessary to use medications in order to manage or minimize side effects. The review presents research findings on the effect of pyridoxine and its derivatives on the nervous system and their interaction with the agents of isonicotinic acid hydrazide. The review tells about combination drugs containing pyridoxine and pyridoxine hydrochloride used for treatment of tuberculosis.

Key words: pyridoxine, pyridoxine hydrochloride, isonicotinic acid hydrazide, tuberculosis, combination drugs with fixed doses

For citations: Tyulkova T.E. Effect of pyridoxine and isonicotinic acid hydrazide on the nervous system during tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 11, P. 69-73. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-69-73

В лечении больных туберкулезом главная роль отводится комбинациям противотуберкулезных препаратов (ПТП), которые объединены в режимы химиотерапии. Действуя бактерицидно или бактериостатически на возбудитель туберкулеза, они способны вызывать нежелательные побочные эффекты у пациента, снижая качество жизни или приводя к более серьезным последствиям. Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 04.06.2018 г.) «Об обращении лекарственных средств» определено, что побочное действие может развиваться при приеме лекарственного препарата в дозировке, рекомендованной инструкцией. В структуре побочных действий, возникающих при химиотерапии туберкулеза, неврологические симптомы занимают 12-24% [2]. Наиболее часто поражение нервной системы регистрируют при приеме препаратов группы гидрозида изоникотиновой кислоты (ГИНК). В таких случаях пиридоксин используют как для купирования неврологической симптоматики [5, 10, 13], так и для предупреждения нежелательных побочных реакций [30, 31]. В Федеральных клинических рекомендациях по лечению туберкулеза выделена группа препаратов для предотвращения и купирования побочных действий на ПТП [14]. Российские ученые считают возможным расширить

лекарственную нагрузку за счет витамина В₆, определяя у него эффекты нейропротекторов [4]. Этому способствует участие производного пиридоксина в синтезе сфинголипидов, γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), образовании ниацина из триптофана, метаболизме цистатионина и др. Пиридоксальфосфат является кофактором более 140 различных ферментативных реакций, происходящих в человеческом организме [16, 19]. Спектр очень разнообразен: от активации миграции кератиноцитов и фибробластов в ране при местном применении аппликаций с витаминами группы В до синтеза гормонов щитовидной железы, гема [27].

Цель: обобщить данные литературы об участии витамина В₆ в биохимических реакциях в организме человека и нивелировании им нейротоксических эффектов изониазида.

Согласно инструкции на препарат изониазид, при его приеме 5-10 мг/кг в сутки у человека могут отмечаться головные боли, головокружение, нарушение сна, энцефалопатия, неврит или атрофия зрительного нерва, полиневрит, мышечные подергивания и судороги. В эксперименте, проведенном в прошлом веке, развитие неврологических эффектов описывали при приеме гидрозина 0,2-0,7 мг/кг в день: у большинства испытуемых лиц отмечались голово-

кружение, беспокойство и бессонница, в единичных случаях регистрировались парестезии, полиневрит (Гершанович и др., 1976; Ochoa et al. 1975). Парестезии и полиневрит зафиксированы у лиц, получавших препарат в течение 2-6 мес. Учитывая, что все испытуемые имели отягощенный преморбидный фон, высказано предположение, что некоторые наблюдаемые эффекты связаны с основным заболеванием. Однако в совокупности эти исследования показывают, что центральная нервная система (ЦНС) является мишенью для препаратов группы ГИНК [29]. Ряд авторов отмечают, что симптомы поражения нервной системы чаще встречаются у беременных женщин, пациентов с сопутствующими заболеваниями и состояниями: ВИЧ-инфекция, алкоголизм, недостаточное или плохое питание, диабет, хронические болезни печени, почечная недостаточность [30, 31]. В других исследованиях у пациентов без сопутствующей патологии, получавших изониазид в дозе 2-3 мг/кг, только в 2-3% случаев зарегистрирован неврит, а при приеме высоких доз (20 мг/кг) у 40% пациентов – невропатия [23, 25, 28]. Авторами отмечено, что введение пиридоксина во всех случаях способствует снижению тяжести симптомов [15, 23, 25, 28]. Появившиеся симптомы в процессе лечения могут быть как побочным эффектом какого-либо из принимаемых препаратов, так и симптомом ранее не диагностированного заболевания или обострения хронической патологии. В связи с этим в научной литературе используют термин «нежелательное явление» (НЯ) (событие). Оценка степени вероятности его связи с приемом препарата осуществляется по шкале Naranjo [1]. Симптомы поражения нервной системы могут быть в случае передозировки препаратов группы ГИНК. При этом клинические проявления острого отравления развиваются через 30-90 мин и характеризуются разной степенью выраженности: от беспокойства и возбуждения, бессонницы и чувства страха до нарушений сознания с развитием клонико-тонических судорог и комы на фоне нарушений сердечной деятельности [8]. У некоторых пациентов после купирования острого состояния может появиться психоз с бредом, галлюцинациями, продолжающийся в течение нескольких дней [8].

Несмотря на полиэтиологичность НЯ и особенности их патогенеза у человека после приема препаратов группы ГИНК в рекомендуемых или превышающих дозах, в основе лежит нарушение процессов торможения в ЦНС. Проникая из кровеносного русла, препараты группы ГИНК проходят через гематоэнцефалический барьер и оказывают воздействие на структуры ЦНС. Основным механизмом является снижение содержания пиридоксальфосфата в тканях головного мозга вследствие взаимодействия гидразина с пиридоксальем, содержащимся в клетках, и образованием пиридоксальгидразонов, угнетающих активность пиридоксалькиназы [7, 8]. Индуцированные изониазидом

токсические эффекты обусловлены также повышенным окислительным стрессом с увеличением концентрации малонового диальдегида, являющегося конечным продуктом перекисного окисления липидов. В результате отмечается угнетение N-метил-D-аспартат рецепторов (NMDA) гиппокампа, которые вовлечены в широкий спектр процессов ЦНС, включая передачу импульсов через синапсы (синаптическую пластичность), процессы памяти и обучения [20]. Препараты группы ГИНК вызывают угнетение активности моноаминоксидазы и повышение в ЦНС уровня биогенных аминов: норадреналина, дофамина и серотонина [7, 8], что сопровождается нарушением процессов возбуждения – торможения ЦНС [3]. На уровень биогенных аминов оказывает влияние процесс декарбоксилирования аминокислот, зависимость от уровня пиридоксальфосфата. В результате появляются биогенные амины: из гистидина – гистамин, из тирозина – дофамин, из глутамата – γ -аминомасляная кислота (ГАМК), из окситриптофана – серотонин, из лизина – кадаверин. Образующаяся ГАМК в результате декарбоксилирования глутаминовой кислоты обладает функцией торможения передачи импульсов в нервной системе. При этом глутаминовая кислота и ГАМК действуют как антагонисты. Если первая активирует, то вторая ингибирует передачу нервных импульсов. При приеме препаратов ГИНК особенно страдают ферменты метаболизма ГАМК, в результате чего уменьшается содержание ГАМК с одновременным подавлением ее активности и формированием блока при ее распаде [7, 8, 21]. Итогом неблагоприятных событий (дефицита витамина B_6 и/или приема препаратов ГИНК) происходит перераспределение ГАМК: в нервных клетках содержание нейромедиатора снижается, в глиальных – несколько возрастает. В эксперименте на животных показано, что при отравлениях препаратами ГИНК, сопровождающихся развитием судорог, уровень ГАМК составляет 50-70% от нормы [7, 8], вследствие чего угнетаются процессы торможения в ЦНС. Кроме вышеуказанных механизмов, в патогенезе побочных нейротоксических реакций ПТП, в том числе препаратов группы ГИНК, принимает активное участие серотонинергическая система [9, 11], что приводит к возбуждению нервной системы и нарушению передачи нервных импульсов. Достаточная продукция ГАМК препятствует этому, упорядочивая прохождение сигналов из центров возбуждения. При снижении ее концентрации этого не происходит. Таким образом, нейротоксическое действие препаратов группы ГИНК в отсутствие витамина B_6 обусловлено фармакокинетическим действием изониазида и доказывается в эксперименте при сравнительном изучении влияния пиридоксина и таблеток изониазида на ЦНС у крыс методом «открытого поля» [5]. Одновременное введение витамина B_6 с изониазидом в лечебных дозах, рекомендуемых инструкцией, позволяет снизить

возбудимость нервной системы и профилировать нейротоксический эффект ПТП [10]. Имеется сообщение о развитии во время лечения туберкулеза высокими дозами изониазида синдрома, напоминающего дефицит витамина В₆ [23, 25, 28], так как ингибируется его нормальный метаболизм препаратами группы ГИНК [15], что обосновывает необходимость превентивного приема витамина В₆.

В литературе отсутствуют рандомизированные клинические исследования по использованию препарата пиридоксина и его производных во время лечения туберкулеза, в том числе препаратами группы ГИНК. По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2013) больные с сопутствующими заболеваниями и состояниями получают с профилактической целью пиридоксин в суточной дозе 10 мг [26, 30]. Американское торакальное общество считает достаточной дозой 25 мг в сутки [17, 31]. У новорожденных, детей, подростков предлагается доза 10-25 мг в сутки [26]. Другие авторы свидетельствуют, что 50 мг пиридоксина в день полностью предотвращает развитие неврита [22]. В организм человека витамин В₆ поступает с пищевыми продуктами и встречается в трех видах: пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин, которые примерно одинаковы по своей биологической активности. Изониазид в организме образует комплекс с пиридоксалем, что приводит к частичной инактивации витамина и требует увеличения дозы препарата пиридоксина гидрохлорида. Для купирования судорог, вызванных дефицитом пиридоксина, следует назначить 100 мг витамина внутримышечно [15, 23, 25, 28]. Отмечается, что чрезмерное потребление витамина может вызвать сенсорную невропатию [13, 15, 23, 25]. В литературе описаны случаи токсического действия высоких доз пиридоксина (1 250-1 750 мг в день) в виде нарушения чувствительности и атаксии, которые исчезают при снижении дозы до 500 мг в день [12, 18, 24]. В эксперименте было показано отсутствие отрица-

тельного влияния 5-6-кратного увеличения дозы пиридоксина [16].

До настоящего времени не разработано рекомендованных схем приема витамина В₆, но есть данные об эффективном применении его совместно с препаратами группы ГИНК [10, 11] в дозах, рекомендованных инструкцией к препарату пиридоксин. Ряд авторов предлагают прием пиридоксина в дозе 1-2 мг/кг в день при лечении туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя [26].

Таким образом, препараты витамина В₆ не являются антагонистами изониазида, их действие направлено на экранирование нервной системы [6]. Введение витамина В₆ не уменьшает бактерицидного действия ПТП, а способствует снижению возбудимости нервной системы, уравновешивая передачу импульсов по нервным окончаниям.

Во фтизиатрии прием пациентом препаратов схемы химиотерапии в обязательном порядке проводится под контролем медицинского персонала, при этом прием витамина В₆ может остаться за пределами внимания медицинского работника. Разрешить эту проблему может прием комбинированных ПТП с фиксированными дозами (КПФД), когда пиридоксина гидрохлорид включен в состав такого лекарственного препарата. При этом врач может быть уверен, что пациент принимает пиридоксин и риск развития побочных эффектов от этиотропной терапии минимален. Кроме того, принимая КПФД, пациенты лишены возможности принимать препараты выборочно, по своему усмотрению [30]. В состав стандартных комбинаций лекарственное средство пиридоксина гидрохлорид введено в дозах, рекомендуемых инструкцией (табл.).

Как представлено в таблице, все препараты выпускаются отечественными производителями. Учитывая, что в состав входят ПТП основного ряда, применяют указанные в таблице комбинации при I и III режимах химиотерапии. Следует отметить, что фтизопирам®В6, фтизоэтам®В6, тубавит и фтизактив

Таблица. Комбинированные препараты с фиксированными дозами с включением в состав пиридоксина гидрохлорида и препаратов группы ГИНК

Table. Combination drugs with fixed doses containing pyridoxine hydrochloride and isonicotinic acid hydrazide

Торговое наименование КПФД	Компания	Состав (МНН)	Дозировки, мг	Рекомендуемый возраст
Фтизопирам® В6	АО «АКРИХИН»	изониазид + пиперазинид + пиридоксина гидрохлорид	150; 500; 15	с 3 лет
Фтизоэтам® В6	АО «АКРИХИН»	изониазид + этамбутол + пиридоксина гидрохлорид	150; 400; 15	с 12 лет
Тубавит	ВАЛЕНТА	изониазид + рифампицин + пиридоксина гидрохлорид	100; 150; 10	с 1 года
Фтизактив	ОАО «Фармасинтез»	изониазид + пиридоксин	100 + 5; 150 + 7,5; 200 + 10; 300 + 15; 300 + 60	с 3 лет
Изокомб®	АО «АКРИХИН»	изониазид + пиперазинид + рифампицин + этамбутол + пиридоксина гидрохлорид	60; 300; 120; 225; 20	с 13 лет
Протуб-4 плюс	ОАО «Фармасинтез»	изониазид + пиперазинид + рифампицин + этамбутол + пиридоксина гидрохлорид	75 + 400 + 150 + 275 + 10 75 + 400 + 150 + 275 + 15	с 13 лет

могут быть использованы при терапии латентной туберкулезной инфекции, в том числе у детей. Указанные в составе КПФД дозы пиридоксина соответ-

ствуют рекомендациям инструкции и нивелируют нейротоксический эффект без снижения бактерицидного (антимикобактериального) действия ПТП.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А. В., Лепакхин В. К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008. – 256 с.
2. Баласанянц Г. С., Сухинин Д. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – Изд. 3-е дополненное. – СПб., 2014. – с. 64.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю., Егорова Е. Ю. Молекулярная роль магния и пиридоксина в антиалкогольной защите организма // *Врач.* – 2010. – № 8. – С. 6-9.
4. Иванов Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом // *Туб. и болезни легких.* – 2011. – № 6. – С. 60-69.
5. Компанцева Е. В., Овчаренко Л. П., Халата А. В., Кулешова С. А., Благодарная Н. В., Дуккардт Л. Н., Граханцева Л. М. Фармакокинетическая и общетоксическая оценка гранул изониазида и пиридоксина гидрохлорида // *Экология человека.* – 2007. – № 02. – С. 7-10.
6. Компанцева Е. В., Халата А. В., Овчаренко Л. П., Дуккардт Л. Н., Благодарная Н. В. Анализ лекарственного препарата, содержащего изониазид и пиридоксина гидрохлорид в виде гранул // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2005. – Т. 39, № 8. – С. 45-47.
7. Куценко С. А. Основы токсикологии. – СПб.: Фолиант, 2004. – 720 с.
8. Куценко С. А., Бутомо Н. В., Гребенюк А. Н. и др. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. – СПб.: Фолиант, 2004. – 525 с.
9. Маслаускене Т. П., Николаева С. В. Побочное действие противотуберкулезных препаратов // *Сибирский мед. журнал (Иркутск).* – 2005. – Т. 52, № 3. – С. 13-19.
10. Можожина Г. Н., Елистратова Н. А. Способ снижения нейротоксичности изониазида в эксперименте. Патент на изобретение 15.12.14, номер заявки: 2014150465/15.
11. Соколова Г. Б., Можожина Г. Н., Елистратова Н. А. Новые отечественные комбинированные противотуберкулезные препараты Фтизоетам и Фтизопирам // *Synopsis medicinalis.* – 2001. – № 1. – С. 55-57.
12. Усов К. И., Гуськова Т. А., Юшков Г. Г. Роль пиридоксина гидрохлорида в развитии толерантности организма животных к токсическому действию изониазида // *Туб. и болезни легких.* – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 51-57.
13. Усов К. И., Юшков Г. Г., Расулов М. М., Гушин А. С. Острая токсичность противотуберкулезных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид // *Паллиативная медицина и реабилитация.* – 2012. – № 2. – С. 30-32.
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М., 2014. – 56 с.
15. Abbozzo G. Effect of isonicotinic acid hydrazide on the central nervous system // *Arch. Ital. Sci. Farmacol.* – 1952. – Vol. 2, № 3. – P. 213-217.
16. Almeida M. R., Venancio V. P., Aissa A. F., Darin J. D., Pires Bianchi M. L., Antunes L. M. Effects of maternal vitamin B6 deficiency and over-supplementation on DNA damage and oxidative stress in rat dams and their offspring // *Food Chem. Toxicol.* – 2015. – Vol. 80. – P. 201-205. doi: 10.1016/j.fct.2015.03.015. Epub 2015 Mar 25.
17. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports. – 2003. – Vol. 52 (RR-11). – P. 77.
18. Bacharach R., Lowden M., Ahmed A. Pyridoxine toxicity small fiber neuropathy with dysautonomia: a case report // *J. Clin. Neuromuscul Dis.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 43-46 doi: 10.1097/CND.0000000000000172.
19. Bird R. P. The Emerging role of Vitamin B6 in inflammation and carcinogenesis // *Adv. Food. Nutr. Res.* – 2018. – Vol. 83. – P. 151-194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004. Epub 2018 Feb 1.

REFERENCES

1. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. *Lekarstva: neblagopriyantye pobochnye efekty i kontrol bezopasnosti.* [Drugs: adverse reactions and safety control]. 2nd ed., Moscow, EKSMO Publ., 2008, 256 p.
2. Balasanyants G.S., Sukhinin D.S. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya.* [Side effects to anti-tuberculosis drugs and methods of their management]. 3rd ed., revised, St. Petersburg, 2014, pp. 64.
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Egorova E.Yu. The molecular role of magnesium and pyridoxine in the anti-alcohol protection of the host. *Vrach*, 2010, no. 8, pp. 6-9. (In Russ.)
4. Ivanov D.A. Adverse reactions when managing tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 60-69. (In Russ.)
5. Kompantseva E.V., Ovcharenko L.P., Khalata A.V., Kuleshova S.A., Blagorazumnaya N.V., Dukkart L.N., Grakhantseva L.M. Pharmacokinetic and general toxic assessment of granules of isoniazid and pyridoxine hydrochloride. *Ekologiya Cheloveka*, 2007, no. 02, pp. 7-10. (In Russ.)
6. Kompantseva E.V., Khalata A.V., Ovcharenko L.P., Dukkart L.N., Blagorazumnaya N.V. Analysis of the medication containing isoniazid and pyridoxine hydrochloride in the form of granules. *Khimiko-Farmatsevticheskiy Journal*, 2005, vol. 39, no. 8, pp. 45-47. (In Russ.)
7. Kutsenko S.A. *Osnovy toksikologii.* [Basics of toxicology]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2004, 720 p.
8. Kutsenko S.A., Butomo N.V., Grebenyuk A.N. et al. *Voennaya toksikologiya, radiobiologiya i meditsinskaya zaschita.* [Military toxicology, radiobiology and medical protection]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2004, 525 p.
9. Maslauskene T.P., Nikolaeva S.V. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs. *Sibirskiy Med. Journal (Irkutsk)*, 2005, vol. 52, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)
10. Mzhokina G.N., Elistratova N.A. *Sposob snizheniya neyrotoksichnosti izoniazida v eksperimente.* [Way to reduce neurotoxicity of isoniazid in the experiment]. RF Patent no. 2014150465/15 as of 15.12.2014.
11. Sokolova G.B., Mzhokina G.N., Elistratova N.A. New Russian combination anti-tuberculosis drugs of phthizoetam and phthizopiram. *Synopsis Medicinalis*, 2001, no. 1, pp. 55-57. (In Russ.)
12. Usov K.I., Guskova T.A., Yushkov G.G. Role of pyridoxine hydrochloride in the development of tolerance to the toxic action of isoniazid in animals. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 51-57. (In Russ.)
13. Usov K.I., Yushkov G.G., Rasulov M.M., Guschin A.S. Acute toxicity of anti-tuberculosis drugs, containing and not containing pyridoxine hydrochloride. *Palliativnaya Meditsina i Reabilitatsiya*, 2012, no. 2, pp. 30-32. (In Russ.)
14. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya. [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, 2014, 56 p.
15. Abbozzo G. Effect of isonicotinic acid hydrazide on the central nervous system. *Arch. Ital. Sci. Farmacol.*, 1952, vol. 2, no. 3, pp. 213-217.
16. Almeida M.R., Venancio V.P., Aissa A.F., Darin J.D., Pires Bianchi M.L., Antunes L.M. Effects of maternal vitamin B6 deficiency and over-supplementation on DNA damage and oxidative stress in rat dams and their offspring. *Food Chem. Toxicol.*, 2015, vol. 80, pp. 201-205. doi: 10.1016/j.fct.2015.03.015. Epub 2015 Mar 25.
17. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, 2003, vol. 52 (RR-11), pp. 77.
18. Bacharach R., Lowden M., Ahmed A. Pyridoxine toxicity small fiber neuropathy with dysautonomia: a case report. *J. Clin. Neuromuscul Dis.*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 43-46 doi: 10.1097/CND.0000000000000172.
19. Bird R. P. The Emerging role of Vitamin B6 in inflammation and carcinogenesis // *Adv. Food. Nutr. Res.* – 2018. – Vol. 83. – P. 151-194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004. Epub 2018 Feb 1.

20. Cicek E., Sutcu R., Gokalp O., Yilmaz H. R., Ozer M. K., Uz E., Ozcelik N., Delibas N. The effects of isoniazid on hippocampal NMDA receptors: protective role of erdosteine // *Mol. Cell. Biochem.* – 2005. – Vol. 277, № 1-2. – P. 131-135.
21. Concas A., Mostallino M. C., Perra C., Lener R., Roscetti G., Barbaccia M. L., Purdy R. H., Biggio G. Functional correlation between allopregnanolone and [35S]-TBPS binding in the brain of rats exposed to isoniazid, pentylentetrazol or stress // *Br. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 118, № 4. – P. 839-846.
22. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Chapter 5: Treatment for Latent Tuberculosis Infection. Edition 6th. – 2013. – P. 122-123.
23. Dolphin D., Poulson R., Avramovic O. (editors) Vitamin B6 pyridoxal phosphate, parts A and B. Chemical, Biochemical and Medical Aspects // John Wiley and Sons. – New York. – 1986.
24. Echaniz-Laguna A., Mourot-Cottet R., Noel E., Chanson J. B. Regressive pyridoxine-induced sensory neuropathy patient with homocystinuria // *BMJ Case Rep.* – 2018. – Vol. 28. – pii: bcr-2018-225059. doi: 10.1136/bcr-2018-225059.
25. Leitch I., Hepburn A. Pyridoxine, metabolism and requirement // *Nutr. Abstr. and Revs.* – 1961. – Vol. 31. – P. 389-401.
26. Nahid P., Dorman S. E., Alipanah N. et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – P. 58.
27. Rembe L. D., Fromm-Dornieeden C., Stuermer E. K. Effects of vitamin B complex and vitamin C on human skin cells: is the perceived effect measurable? // *Adv. Skin Wound Care.* – 2018. – Vol. 31, № 5. – P. 225-233. doi: 10.1097/01.ASW.0000531351.85866.d9.
28. Reynolds R. D., Leklem J. E. (editors) Vitamin B6: its role in health and disease // Alan R. Liss. – New York. – 1985. – P. 337-346.
29. Toxicological profile for hydrazines U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – September 1997 – P. 224.
30. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. – P. 183.
31. U. S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination Atlanta, Georgia. – 2013. – P. 38.
19. Bird R.P. The Emerging role of Vitamin B6 in inflammation and carcinogenesis. *Adv. Food. Nutr. Res.*, 2018, vol. 83, pp. 151-194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004. Epub 2018 Feb 1.
20. Cicek E., Sutcu R., Gokalp O., Yilmaz H.R., Ozer M.K., Uz E., Ozcelik N., Delibas N. The effects of isoniazid on hippocampal NMDA receptors: protective role of erdosteine. *Mol. Cell. Biochem.*, 2005, vol. 277, no. 1-2, pp. 131-135.
21. Concas A., Mostallino M.C., Perra C., Lener R., Roscetti G., Barbaccia M.L., Purdy R.H., Biggio G. Functional correlation between allopregnanolone and [35S]-TBPS binding in the brain of rats exposed to isoniazid, pentylentetrazol or stress. *Br. J. Pharmacol.*, 1996, vol. 118, no. 4, pp. 839-846.
22. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Chapter 5: Treatment for Latent Tuberculosis Infection. Edition 6th, 2013, pp. 122-123.
23. Dolphin D., Poulson R., Avramovic O. (editors) Vitamin B6 pyridoxal phosphate, parts A and B. Chemical, Biochemical and Medical Aspects. *John Wiley and Sons Publ.*, New York, 1986.
24. Echaniz-Laguna A., Mourot-Cottet R., Noel E., Chanson J.B. Regressive pyridoxine-induced sensory neuropathy patient with homocystinuria. *BMJ Case Rep.*, 2018, vol. 28, pii: bcr-2018-225059. doi: 10.1136/bcr-2018-225059.
25. Leitch I., Hepburn A. Pyridoxine, metabolism and requirement. *Nutr. Abstr. and Revs.*, 1961, vol. 31, pp. 389-401.
26. Nahid P., Dorman S.E., Alipanah N. et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, pp. 58.
27. Rembe L.D., Fromm-Dornieeden C., Stuermer E.K. Effects of vitamin B complex and vitamin C on human skin cells: is the perceived effect measurable? *Adv. Skin Wound Care*, 2018, vol. 31, no. 5, pp. 225-233. doi: 10.1097/01.ASW.0000531351.85866.d9.
28. Reynolds R.D., Leklem J.E. (editors) Vitamin B6: its role in health and disease. *Alan R. Liss. New York*, 1985, pp. 337-346.
29. Toxicological profile for hydrazines U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. September 1997, pp. 224.
30. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. pp. 183.
31. U. S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination Atlanta, Georgia. 2013, pp. 38.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,

ведущий научный сотрудник.

127473, Москва,

ул. Достоевского, д. 4.

Тел.: 8 (495) 681-26-34.

E-mail: tulkova@urniif.ru

Поступила 25.02.2018

FOR CORRESPONDENCE:

Tatyana E. Tyulkova

National Medical Research Center of Phthiopulmonology

and Infectious Diseases,

Leading Researcher.

4, Dostoevsky St., Moscow, 127473

Phone: +7 (495) 681-26-34.

Email: tulkova@urniif.ru

Submitted as of 25.02.2018

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ДЕЛАМАНИДОМ В СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ/ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ. УСПЕХИ, ВОЗМОЖНОСТИ ИЛИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ?

А. Г. НАУМОВ, А. В. ПАВЛУНИН

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, Россия

Представлен обзор современных статей, клинических рекомендаций и руководств (гайдлайнов) зарубежных авторов, посвященных проблеме лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, с использованием препарата деламанид. В источниках представлены сведения о высокой эффективности деламанида при его использовании в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами для лечения больных МЛУ-туберкулезом органов дыхания – у 74,5% пациентов к завершению 6-месячного курса терапии удалось добиться полного прекращения бактериовыделения.

Ключевые слова: туберкулез, ШЛУ-туберкулез, МЛУ-туберкулез, деламанид, химиотерапия

Для цитирования: Наумов А. Г., Павлунин А. В. Перспективы применения таргетной химиотерапии деламанидом в схемах лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Успехи, возможности или неопределенность? // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 74-82. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-74-82

PERSPECTIVES OF TARGETED CHEMOTHERAPY WITH DELAMANID IN THE TREATMENT REGIMENS OF THOSE WITH MULTIPLE/EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS. A SUCCESS, CHANCE OR UNCERTAINTY?

A. G. NAUMOV, A. V. PAVLUNIN

Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

The article presents the review of current publications, clinical recommendations and guidelines written by foreign authors and devoted to treatment of drug resistant tuberculosis with delamanid. According to the publications, delamanid and its combinations with other anti-tuberculosis are highly effective when used for treatment of respiratory MDR tuberculosis: 74.5% of patients achieved the complete sputum conversion by the 6th month of treatment.

Key words: tuberculosis, XDR tuberculosis, MDR tuberculosis, delamanid, chemotherapy

For citations: Naumov A.G., Pavlunin A.V. Perspectives of targeted chemotherapy with delamanid in the treatment regimens of those with multiple/extensive drug resistant tuberculosis. A success, chance or uncertainty? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 11, P. 74-82. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-74-82

Проблема туберкулеза до сих пор не может быть решена ни в одной стране мира. Глобальным препятствием для окончательного искоренения туберкулеза является развитие лекарственной устойчивости возбудителя [1, 27]. Начиная с 1999 по 2016 г. в России было зарегистрировано увеличение числа случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) среди пациентов с туберкулезом органов дыхания, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ), с 6,7 до 25,7% [2]. Отмечается рост заболеваемости МЛУ-ТБ среди всех больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, состоящих на учете: в 1999 г. этот показатель составлял 8,6, а в 2017 г. – 24,7 (на 100 тыс. населения) [3]. Продолжается увеличение доли больных с МЛУ-ТБ среди больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ, с 30,3% в 2010 г. до 54,0% в 2017 г. [3]. Среди впервые выявленных больных с МЛУ-ТБ в Российской

Федерации в 2010-2017 гг. отмечен рост частоты бактериовыделителей при туберкулезе органов дыхания – с 17,4% в 2013 г. до 27,4% в 2017 г. [3]. Первичная множественная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП) в 2010 г. составляла 37,0%, а в 2016 г. уже 45,4% [2]. МЛУ МБТ к ПТП в случаях рецидива в 2010 г. была 34,7%, в 2016 г. – 47,6% [2].

Ряд специалистов уверены, если на международном фармакологическом рынке в ближайшие годы не появятся новые лекарственные средства, а также новые алгоритмы химиотерапии [13], то мировая медицинская практика столкнется с непреодолимой силой в виде повсеместной лекарственной устойчивости патогенной микобактерии и чудовищно растущими темпами экономических затрат на лечение [53, 73, 75].

По данным доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2017 г., в глобальной

стратегии борьбы с туберкулезом были обозначены следующие цифры – в среднем на лечение одного больного туберкулезом с лекарственной чувствительностью возбудителя в мире требуется порядка 1 200 \$, в Российской Федерации эта сумма в несколько раз выше – 5 000 \$ [57]. Для лечения одного больного МЛУ-ТБ необходимо затратить в среднем по миру 9 300 \$. В отечественном здравоохранении траты могут достигать суммы 20 000 \$ [27].

Имеющихся на рынке фармакологических средств недостаточно для значительного увеличения эффективности лечения туберкулеза, что является составной частью мероприятий по ликвидации данной инфекции. Необходимо разработка совершенно новых лекарственных средств воздействия на МБТ.

Поиск новых лекарственных препаратов для лечения туберкулеза. Деламанид

Одним из важных направлений является создание более коротких по продолжительности, менее токсичных и преимущественно таблетированных режимов химиотерапии, появление которых возможно только при использовании современных разрабатываемых лекарственных препаратов [35, 39, 60, 61, 70-72].

В 2012 г. на фармацевтическом рынке, благодаря усилиям американской компании Jensen, был выпущен препарат бедаквилин [7, 11, 29, 32, 44] (одобрен FDA), на российском рынке он получил название «Сиртуро». Данный препарат является синтетическим антибиотиком, блокирующим деятельность АТФ-азы микробной клетки [47].

В Европе одобрено новое лекарственное средство, воздействующее на *M. tuberculosis*, с устойчивостью к изониазиду и рифампицину – это деламанид ([2R]-2-метил-6-нитро-2-[(4-{4-(трифторметокси)фенокси}-1-пиперидинил)фенокси]метил)-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол, также известный как OPC-67863, созданный в японской корпорации Otsuka [8, 59] (рис.). Близким родственником деламанида по своей химической структуре является метронидазол [34].

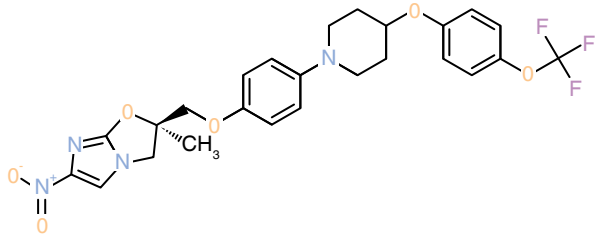


Рис. Химическая формула деламанида [15]

Fig. The chemical composition of delamanid [15]

Две исследовательские группы решили создать новое соединение с целью получения лекарственного препарата, направленного на деструкцию микобактериальной флоры [34]. Так был получен опытный образец компанией Otsuka – OPC-67863,

обладающий бактерицидным свойством в отношении *M. tuberculosis*, как в *in vitro*, так и *in vivo* [16, 37, 39, 43, 50, 52].

Данный химиопрепарат относится к совершенно новому классу синтетических лекарственных средств – дигидронитроимидазолам [5]. Он одобрен европейским медицинским агентством (ЕМА) и японским министерством здравоохранения (MHLW) для применения в практической деятельности врачей-специалистов [6, 49]. На территории России деламанид не имеет регистрационного удостоверения.

Фармакокинетические особенности деламанида

Согласно рекомендации ЕМА, биодоступность лекарственного средства возрастает в несколько раз, если прием препарата осуществляется во время еды (особенно с высококалорийной пищей) [22, 48]. Растворимость деламанида в полярных жидкостях (вода) невелика [64]. Для функционирования деламанида необходима его активация ферментными системами F420 возбудителя с использованием нитроредуктазы Rv3547, так как он является пролекарством [34, 64]. При проникновении в кровь белка деламанид прочно связывается со всеми белками плазмы (97-99%) [34, 54, 64].

Деламанид обладает высоким объемом распределения [64]. Полностью процессы его метаболизирования в организме человека до конца не известны [34, 64], предполагается, что в этом механизме участвует низкодисперсный сывороточный альбумин и в меньшей степени ряд изоферментов цитохрома P450 печени – CYP3A4, CYP1A1, CYP2A6, благодаря которым происходит образование промежуточных продуктов [55, 21].

Сформированный основной промежуточный продукт (DM-6705) разрушается за счет гидролиза и участия ферментов печени [22]. Образующиеся метаболиты представляют токсикологическую угрозу для макроорганизма и требуют более детального изучения [34]. Всего было обнаружено четыре метаболита (M1-M4) [64]. Предполагают, что именно M1 способствует продлению интервала QT [34].

Период полувыведения деламанида составляет в среднем 30-38 ч, формируя высокую бактерицидную концентрацию в крови [22, 34, 64]. Биодоступность на животных моделях составляет 35-60% [9, 51]. Считается, что у пациента, принимающего этот препарат, биодоступность составляет 25-47% [21].

Метаболитические следы деламанида не были обнаружены в моче, следовательно, пока рано делать вывод об участии почек в процессе выведения этого препарата из макроорганизма [22].

По данным Szumowski J. D. [64], деламанид выделяется вместе с мочой в ничтожных концентрациях (менее 5%). Окончательно нет данных о возможных неблагоприятных реакциях при взаимодействии с другими ПТП [21, 37]. Необходимо подходить с осторожностью к выбору лекарственных средств,

особенно при наличии кардиоваскулярной патологии, так как деламамид достоверно [21, 22] может повлиять на удлинение интервала QT, особенно это касается комбинированного назначения деламамиды и беквимилина [33, 38, 39, 76].

Основными побочными эффектами препарата являются тошнота (38%), рвота (33%), головная боль, головокружение (30%) [22, 43]. Также могут отмечаться развитие тревожности, тремора рук, парестезии [64]. На сегодняшний день нет конкретных клинических алгоритмов по рациональному совместному использованию деламамиды и беквимилина [65, 67-69].

Деламамид не рекомендуется применять лицам пожилого возраста (старше 65 лет), детям (младше 6 лет) и кормящим женщинам [21, 22, 34]. Сведения о правилах корректировки дозы деламамиды для пожилых людей отсутствуют [64].

В настоящее время активно проводится апробация деламамиды в педиатрической практике [31, 64, 69]. Он может быть использован у детей старше 6 лет при массе тела больше 20 кг в случаях, когда невозможно создать адекватную схему лечения МЛУ-ТБ из 4 препаратов (согласно рекомендациям ВОЗ) [23, 24, 27, 43].

Официальной инструкцией ЕМА и рекомендациями ВОЗ применение деламамиды разрешено только у лиц, достигших 18 лет [22, 68].

Экспериментальные данные указывают на недостаточный уровень безопасности при применении препарата у беременных женщин с туберкулезом органов дыхания [48]. В мире был зарегистрирован лишь один случай рождения путем кесарева сечения здорового ребенка матерью, перорально получавшей деламамид по жизненным показаниям [48].

По данным J. M. Lewis et al. [34], при использовании деламамиды было доказано тератогенное действие на плод его метаболитов в эксперименте на животной модели. Достоверных данных о проникновении препарата в грудное молоко женщин нет [48]. На мышинных моделях зарегистрировано накопление лекарственного вещества в молоке, при этом концентрация его превосходила таковую в крови в 4 раза [21, 34]. Европейская лицензия запрещает назначение деламамиды беременным и кормящим женщинам [22].

Противопоказаний к применению деламамиды пациентами, страдающими печеночной недостаточностью, нет, но ЕМА рекомендует не назначать данный препарат пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности из-за возможных рисков для здоровья [22, 34].

В научных исследованиях не получено сведений о токсическом воздействии на центральную нервную систему или дыхательную систему даже при превышении концентрации препарата в несколько раз [21, 34].

На мышинных моделях доказано уменьшение концентрации факторов свертывания крови – II, VII,

IX, X; снижение продукции витамина К, увеличение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени [21, 34].

Пациентам, имеющим нетяжелые формы почечной недостаточности, коррекция дозы деламамиды не требуется [22, 64].

Назначение деламамиды при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции совместно с антиретровирусной терапией требует более детальной проработки в связи с риском образования метаболитов, которые могут стимулировать развитие нежелательных реакций, в частности стимулируя удлинение интервала QT за счет выраженного ингибирования цитохромной системы печени [48].

В ряде исследований отмечается отсутствие влияния на концентрацию деламамиды при совместном применении эфавирензы, тенофовира, лопинавира, ритонавира [21, 36, 41]. Одновременное использование деламамиды, ритонавира и лопинавира способствовало нарастанию содержания в крови метаболита DM-6705 [21, 22]. В настоящий момент нет четких данных о пациентах, находящихся на гемодиализе, и колебаниях концентрации деламамиды в организме таких больных [34].

Фармакодинамические особенности деламамиды

При исследовании воздействия деламамиды на вакцинный штамм БЦЖ доказано ингибирование синтеза компонентов бактериальной стенки – кетомиколиновой и метоксимиколиновой кислот [5, 21, 37, 63]. Препарат не ингибирует альфамиколиновую кислоту [21, 37].

Доказано таргетное воздействие деламамиды исключительно на микобактериальную популяцию [49, 64]. Предполагается, что в процессе биотрансформации деламамиды могут образовываться вещества, усиливающие его бактерицидный эффект [37, 42].

Деламамид также высокоэффективен *in vitro* против ряда других микобактерий, относящихся к *Mycobacterium complex* [37].

Деламамид аккумулируется в большом количестве внутри макрофагов подобно рифампицину, способствуя более успешной элиминации возбудителя [37]. По данным K. Stinson et al. [62], J. D. Szumowski et al. [64], концентрация деламамиды, равная 0,2 мкг/мл, может быть использована для определения лекарственной чувствительности микобактерии к препарату.

При использовании мышинной модели для ликвидации 95% популяции штамма МБТ потребовалось 0,625 мг/кг деламамиды, изониазида – 5 мг/кг, рифампицина – 3,5 мг/кг, этамбутола – 40 мг/кг [37]. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) варьируют от 0,001 до 0,05 мкг/мл [62].

По данным K. Stinson et al. [62], МИК₅₀ (гибель 50% культуры) составила 0,004 мкг/мл, для МИК₉₀ – 0,012 мкг/мл. Монотерапия деламамидом строго противопоказана, так как доказано развитие резистентности у МБТ путем мутаций в генах *fgd*, *fbiA*,

fbkB, *fbnC* [64]. В случае назначения деламаида в качестве единственного препарата для лечения активного туберкулеза устойчивость развивается со скоростью $6,44 \times 10^{-6} - 4,19 \times 10^{-5}$ [64]. Перекрестной устойчивости *M. tuberculosis* к деламаиду в настоящий момент не зарегистрировано [37].

Использование деламаида в схемах лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью МБТ не рекомендуется, особенно в сочетании с рифампицином, так как это приводит к резкому снижению эффективной концентрации веществ в крови пациента за счет индукции CYP3A4 [34]. При сочетании с рифампицином концентрация деламаида в плазме крови уменьшалась на 47% [64].

В экспериментальном исследовании *in vitro* деламаид не ингибировал и не индуцировал печеночный цитохром P450 при допустимых концентрациях вещества до 100 μM [37, 55]. Деламаид может быть использован в разрабатываемых схемах лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью МБТ, но без применения препаратов, индуцирующих активность ферментов печени [22].

Деламаид рекомендуется использовать в схемах терапии МЛУ-ТБ в дозировке 50 мг 2 раза в сутки на протяжении 24 нед. у пациентов с массой тела от 20 до 34 кг и пациентов в возрасте от 6 до 11 лет, 100 мг 2 раза в день на протяжении 24 нед. у пациентов с массой тела более 35 кг и у лиц старше 12 лет [43, 56].

При включении в схемы терапии больных МЛУ-ТБ деламаид способствовал повышению эффективности лечения по сравнению со схемой без его использования [17, 26, 40, 79]. Доказано, что применение деламаида [19], наравне с бедаквилином [10, 74, 78], совместно с фоновой терапией (препаратами второго ряда) оказалось более выгодным решением в плане снижения затрат на дальнейшее лечение больных с МЛУ МБТ, в отличие от схем химиотерапии, не включающих бедаквилин или деламаид.

Национальный институт США по вопросам ВИЧ-инфекции при поддержке проекта endTB инициировал проведение протоколированных исследований (NCT0283048, NCT02754765) переносимости схем лечения с включением деламаида и бедаквилина в отдельности и вместе [25]. Получение результатов намечено на 2021-2023 гг. [12].

Клинические исследования по применению деламаида

Деламаид («Дельтиба») включен в международное руководство ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ в апреле 2014 г. [48].

Деламаид доказал свою эффективность на мышиных моделях, в том числе страдающих иммунодефицитом [37, 52]. В исследовании M. Matsumoto et al. [37] приведен опыт использования 4-месячного курса деламаида для лечения туберкулеза органов дыхания у мышей, которым была ингалирована культура *M. tuberculosis* Kurono. К сожалению,

данных о клиническом улучшении у мышей, инфицированных МЛУ МБТ и получающих деламаид, не опубликовано [64]. Считается, что у них увеличивался процент выживаемости [64].

К моменту включения деламаида в экспериментальные алгоритмы лечения МЛУ-ТБ его получили менее 10 пациентов [66]. Это связано с политикой компании-разработчика, которая не спешит способствовать созданию более дешевых аналогов. По данным корпорации Otsuka, планируется более широкое обеспечение деламаидом, особенно стран с отягощенным бременем МЛУ-ТБ [48]. Поставлены цели, которые должны быть достигнуты к 2020 г. – охват новым препаратом не менее 20% лиц, страдающих туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, в мире [48], возможность более широкого использования может быть обеспечена за счет средств благотворительных фондов и меценатов [4].

На Пб фазе клинических испытаний проведено три глобальных исследования эффективности применения деламаида против МБТ (клинические исследования № 116, 204 и 208) на территории 9 государств, в 17 клинических центрах [26, 79]. Участникам исследований было от 18 до 64 лет, все они получали фоновую противотуберкулезную терапию по поводу МЛУ-ТБ органов дыхания согласно рекомендациям ВОЗ [34]. В клиническом исследовании № 204 участвовал 481 пациент. Среди них было выделено три подгруппы: первая подгруппа получала фоновую противотуберкулезную терапию в комбинации с деламаидом 100 мг 2 раза в день, вторая подгруппа – противотуберкулезную терапию с деламаидом 200 мг 2 раза в день, третья подгруппа – противотуберкулезную терапию и плацебо. Лечение проводили на протяжении 8 нед.; в дальнейшем в каждой из подгрупп курс лечения пролонгировали на 4 нед. в подобранной комбинации, но без деламаида [39].

В клиническом исследовании № 208 продолжалось выявление эффективности и безопасности деламаида, в нем участвовало 213 пациентов из клинического исследования № 204, которым пролонгировали курс терапии деламаидом до 6-8 мес. по 100 мг 2 раза в сутки [21, 57].

В исследовании № 116 проводили наблюдение за 421 пациентом (которые уже получили деламаид в предыдущих клинических исследованиях) до завершения 24-месячного курса лечения и формирования финальных результатов эффективности подобранной комбинации [64].

В 74,5% случаев пациенты, входившие в протоколы исследований № 116 и 208, были абациллированы за 6-8-месячный срок лечения [34]. При проведении экспериментального короткого двухмесячного курса (клиническое исследование № 204) деламаида удалось добиться только 45,4% результата абациллирования [30, 34]. У пациентов, не принимавших деламаид (только плацебо + фоновая противотуберкулезная терапия) в схеме лечения

МЛУ-ТБ (клиническое исследование № 204), прекращение бактериовыделения произошло лишь в 28,6% случаев [34].

Установлена значимость терапии 6-месячным курсом деламазида в дозировке 100 мг 2 раза в сутки как самой эффективной [22]. Риск удлинения интервала QT наблюдался у лиц, получивших более высокую дозировку – 200 мг 2 раза в сутки [21, 22, 26, 79], поэтому считается, что принятый алгоритм лечения (100 мг два раза в день в течение 6 мес.) является достаточно безопасным и не ведет к формированию высокого риска развития нежелательных эффектов [22, 49, 64].

Говоря о кардиологическом профиле безопасности деламазида, стоит отметить, что только лишь у 10% пациентов-участников клинического исследования № 204 отмечалось незначительное удлинение интервала QT, только у 1 больного оно превысило показатель более 500 мс [64]. Пациентам, получающим препарат дельтиба, рекомендуется ежемесячно проходить ЭКГ-контроль [22].

Процент летальных исходов был меньше (1% – 2 летальных случая) в группе пациентов, получивших 6-месячный курс терапии деламазидом, в отличие от краткосрочного двухмесячного курса без использования деламазида (8,3% – 19 летальных случаев) [21, 57, 79]. В рамках клинических исследований III фазы (NCT01424670) пациентам будет предложена терапия деламазидом по следующей схеме – первые 2 мес. лечения 100 мг препарата 2 раза в сутки, затем 200 мг 1 раз в день на протяжении 4 мес. [64].

Доступность деламазида на международном рынке

Согласно существующим данным за сентябрь 2017 г., только 688 пациентов получили деламазид в схемах лечения МЛУ-ТБ по программному протоколу ВОЗ, в основном в странах третьего мира с высоким бременем туберкулеза [43]. Для сравнения – к концу декабря 2014 г. во всем мире получили доступ к деламазиду менее 10 человек [66].

Проблемы, неопределенности и перспективы

В настоящий момент нет четких сведений о длительности использования деламазида [57, 64]. Нет убедительных данных о высокой эффективности назначения 100 мг препарата 2 раза в сутки, требуются дополнительные исследования [18, 64].

Стоит острая необходимость изучения рисков развития лекарственной устойчивости к этому новому препарату и мер по предотвращению развития данного феномена [34, 64].

Среди проведенных исследований нет конкретных правил по использованию делама-

зида совместно с другими ПТП для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ [46].

Существует риск развития кардиоваскулярной патологии [26, 64], особенно при возможном комбинировании деламазида с другими препаратами [45].

Не существует конкретных сведений о профиле безопасности совместного применения деламазида и антиретровирусной терапии [34].

Высокая стоимость препарата (около 18 000 фунтов стерлингов в Англии [34]), а также схем лечения, в которые он включен (около 80 000 евро в Германии [20, 77]), не позволит широко распространить это противотуберкулезное средство в ближайшие годы, если корпорация Otsuka не снизит закупочные цены [58] или же не произойдет самостоятельное лицензирование этого препарата государствами, согласно решению ВОЗ [48], в интересах нации.

Важно отметить негативную позицию компании-разработчика, которая после проведенных клинических испытаний деламазида в таких странах, как Филиппины, Египет, Латвия, КНР, не стала разрешать или проводить лицензирование для выпуска данного препарата на территории этих государств [4].

Благодаря заинтересованности ряда некоммерческих организаций [28, 43] в борьбе с туберкулезной инфекцией, в особенности с лекарственно-устойчивыми формами заболеваний, ряд государственных систем здравоохранения получают денежные дотации на закупку деламазида и его скорейшего внедрения в случаях, когда без него не удастся обеспечить схему лечения из 5 препаратов второго ряда [14, 23, 24, 34, 43].

Заключение

Бесспорно, деламазид (дельтиба) является одним из перспективных препаратов, эффективно влияющих на *M. tuberculosis complex*.

За счет всесторонней огласки, истечения срока патента у корпорации-производителя остается надежда, что деламазид в скором времени получит более широкое распространение.

Несомненно, остаются вопросы о возможности внедрения этого препарата на рынок Российской Федерации, которая остро нуждается в высокоэффективных средствах борьбы с туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя. По данным А. О. Марьяндышева и др. (2017), в России лишь два пациента получили противотуберкулезное лечение с включением деламазида и бедаквилина, больше случаев лечения деламазидом на территории РФ не зарегистрировано.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А. и др. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21.
2. Нечаева О. Б. Аналитический обзор ситуации по туберкулезу в России в 2016 году. – М., 2016. – 69 с.
3. Нечаева О. Б. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу в России. – М., 2017. – 4 с.
4. Ahuja S. D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients // PLoS Med. – 2012. – Vol. 9. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952439>. – Date of access: 19.03.2018.
5. Barry P. J., O'Connor T. M. Novel agents in the management of *Mycobacterium tuberculosis* disease // Curr. Med. Chemistry. – 2007. – Vol. 14, № 18. – P. 2000-2008.
6. Bonnet M., Bastard M., du Cros P. et al. Identification of patients who could benefit from bedaquiline or delamanid: a multisite MDR TB cohort study // Intern. J. Tub. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 177-186.
7. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49, № 5. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28529205>. – Date of access: 01.04.2018.
8. Brigden G., Hewison C., Varaine F. New developments in the treatment of drug-resistant tuberculosis: clinical utility of bedaquiline and delamanid // Infect. Drug Resist. – 2015. – № 8. – P. 367-378.
9. Budha N. R. A Pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) guided approach to lead optimization of nitrofuranyl amide anti-tuberculosis agents // Theses and Dissertations (ETD). – 2009. – Vol. 5. – P. 30-33.
10. Byun J. H., Park J. A., Kang H. R. et al. Comparison of effectiveness between delamanid and bedaquiline among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a Markov model simulation study // Clin. Drug Investig. – 2016. – Vol. 36, № 11. – P. 957-968.
11. Conradie F., Meintjes G., Hughes J. et al. Clinical Access to bedaquiline programme of drug-resistant tuberculosis // South African Med. J. – 2014. – Vol. 104, № 3. – P. 164-166.
12. Cox H. S., Furin J. J., Mitnick C. D. et al. The need to accelerate access to new drugs for multidrug-resistant tuberculosis // Bulletin of the World Health Organization. – 2015. – Vol. 93, № 7. – P. 491-497.
13. Dartois V. The path of anti-tuberculosis drugs: from blood to lesions to mycobacterial cells // Natur. Rev. Microbiol. – 2014. – № 12. – P. 159-167.
14. Dedicoat M. Using bedaquiline and delamanid in combination and safety // Intern. J. Tuberc. Lung Dis: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – Vol. 20, № 10. – P. 1282.
15. Delamanid [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4981055.html>. – Date of access: 10.04.2018.
16. Diacon A. H., Dawson R., Hanekom M. et al. Early bacterial activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients // Internat. J. Tuberc. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. – 2011. – Vol. 15, № 7. – P. 949-954.
17. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // New Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 723-732.
18. Diacon A.H., von Groote-Bidlingmaier F., Delamanid P.R.D. A new 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b] oxazole for the management of tuberculosis resistant to at least isoniazid and rifampicin // Expert Opinion on Orphan Drugs. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 87-94.
19. Diel R., Hittel N., Schaberg T. Cost effectiveness of treating multi-drug resistant tuberculosis by adding Delyba to background regimens in Germany // Respir. Med. – 2015. – Vol. 109, № 5. – P. 632-641.
20. Diel R., Nienhaus A., Lampenius N. et al. Cost of multi drug resistance tuberculosis in Germany // Respir. Med. – 2014. – Vol. 108, № 11. – P. 1677-1687.
21. European Medicines Agency. Assessment Report: Delyba. London: European Medicines Agency. – 2013. – 140 p.
22. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Delyba. Otsuka Novel Products GmbH. European Medicines Agency. – 2014. – P. 2-29.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A. et al. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world, and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 9-21. (In Russ.)
2. Nechaeva O.B. *Analiticheskiy obzor situatsii po tuberkulezu v Rossii v 2016 godu*. [Analytic review of tuberculosis situation in Russia in 2016]. Moscow, 2016, 69 p.
3. Nechaeva O.B. *Analiticheskiy obzor osnovnykh statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu v Rossii*. [Analytic review of main tuberculosis statistic rates used in Russia]. Moscow, 2017, 4 p.
4. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients. *PLoS Med.*, 2012, vol. 9, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952439>. Accessed: 19.03.2018.
5. Barry P.J., O'Connor T.M. Novel agents in the management of *Mycobacterium tuberculosis* disease. *Curr. Med. Chemistry*, 2007, vol. 14, no. 18, pp. 2000-2008.
6. Bonnet M., Bastard M., du Cros P. et al. Identification of patients who could benefit from bedaquiline or delamanid: a multisite MDR TB cohort study. *Intern. J. Tub. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2016, vol. 20, no. 2, pp. 177-186.
7. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 5, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28529205>. Accessed: 01.04.2018.
8. Brigden G., Hewison C., Varaine F. New developments in the treatment of drug-resistant tuberculosis: clinical utility of bedaquiline and delamanid. *Infect. Drug Resist.* 2015, no. 8, pp. 367-378.
9. Budha N.R. A Pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) guided approach to lead optimization of nitrofuranyl amide anti-tuberculosis agents. *Theses and Dissertations (ETD)*, 2009, vol. 5, pp. 30-33.
10. Byun J.H., Park J.A., Kang H.R. et al. Comparison of effectiveness between delamanid and bedaquiline among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a Markov model simulation study. *Clin. Drug Investig.*, 2016, vol. 36, no. 11, pp. 957-968.
11. Conradie F., Meintjes G., Hughes J. et al. Clinical Access to bedaquiline programme of drug-resistant tuberculosis. *South African Med. J.*, 2014, vol. 104, no. 3, pp. 164-166.
12. Cox H.S., Furin J.J., Mitnick C.D. et al. The need to accelerate access to new drugs for multidrug-resistant tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2015, vol. 93, no. 7, pp. 491-497.
13. Dartois V. The path of anti-tuberculosis drugs: from blood to lesions to mycobacterial cells. *Natur. Rev. Microbiol.*, 2014, no. 12, pp. 159-167.
14. Dedicoat M. Using bedaquiline and delamanid in combination and safety. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2016, vol. 20, no. 10, pp. 1282.
15. *Delamanid* [Electronic resource]. Available at: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4981055.html>. Accessed: 10.04.2018.
16. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M. et al. Early bacterial activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Internat. J. Tuberc. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2011, vol. 15, no. 7, pp. 949-954.
17. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *New Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723-732.
18. Diacon A.H., von Groote-Bidlingmaier F., Delamanid P.R.D. A new 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b] oxazole for the management of tuberculosis resistant to at least isoniazid and rifampicin. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2014, vol. 2, no. 1, pp. 87-94.
19. Diel R., Hittel N., Schaberg T. Cost effectiveness of treating multi-drug resistant tuberculosis by adding Delyba to background regimens in Germany. *Respir. Med.*, 2015, vol. 109, no. 5, pp. 632-641.
20. Diel R., Nienhaus A., Lampenius N. et al. Cost of multi drug resistance tuberculosis in Germany. *Respir. Med.*, 2014, vol. 108, no. 11, pp. 1677-1687.
21. European Medicines Agency. Assessment Report: Delyba. London, European Medicines Agency. 2013, 140 p.
22. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Delyba. Otsuka Novel Products GmbH. European Medicines Agency. 2014, pp. 2-29.

23. Falzon D., Nhat N. L., Ernesto J., Karin W. The global response to rifampicin-resistant tuberculosis: current situation and recent trends // *Europ. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, № 60. – P. 1903.
24. Falzon D., Schunemann H. J., Harausz E. et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update // *Europ. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, № 3. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331043>. – Date of access: 01.03.2018.
25. Ferlazzo G. et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2018. – P. 1-9. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452942>. – Date of access: 19.03.2018.
26. Gler M. T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // *New Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 23. – P. 2151-2160.
27. Global tuberculosis report 2017. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 147 p.
28. Gruber K. Access sought to tuberculosis drug from nutraceutical company // *Nature medicine.* – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 103.
29. Guglielmetti L., Du D. L., Jachym M. et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* – 2015. – Vol. 60, № 2. – P. 188-194.
30. Gupta R., Geiter L. J., Wells C. D. et al. Delamanid for extensively drug-resistant tuberculosis // *New Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 3. – P. 291-292.
31. Harausz E. P., Garcia-Prats A., Seddon J. A. et al. New drugs, repurposed drugs, and novel regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 10. – Mode of access: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201606-1227CI?journalCode=ajrccm>. – Date of access: 01.03.2018.
32. Horsburgh C. R. Jr., Haxaire-Theeuwes M., Lienhardt C. et al. Compassionate use of and expanded access to new drugs for drug-resistant tuberculosis // *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 146-152.
33. Lachatre M., Rioux C., Du D. L. et al. Bedaquiline plus delamanid for XDR tuberculosis // *Lancet. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 3. – P. 294.
34. Lewis M. J. et al. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis // *Therap. Clin. Risk Management.* – 2015. – Vol. 11. – P. 779-791.
35. Lienhardt C., Nahid P., Rich M. L. et al. Target regimen profiles for treatment of tuberculosis: A WHO document // *Europ. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – Mode of access: <http://erj.ersjournals.com/content/49/1/1602352>. – Date of access: 01.03.2018.
36. Ma Z., Lienhardt C., McIlleron H. et al. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, № 9731. – P. 2100-2109.
37. Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige T. et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazoaxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 9, № 11. – P. 2131-2144.
38. Matteelli A., D'Ambrosio L., Centis R. Compassionate and optimum use of new tuberculosis drugs // *Lancet. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15, № 10. – P. 1131-1132.
39. Migliori G. B. et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review // *Internat. J. Molecul. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178199>. – Date of access: 01.04.2018.
40. Migliori G. B., Eker B., Richardson M. D. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34, № 2. – P. 387-393.
41. Millikaarjun S., Wells C., Petersen C. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60, № 10. – P. 5976-5985.
42. Mukherjee T., Boshoff H. Nitroimidazoles for the treatment of TB: past, present and future // *Future Med. Chemistry.* – 2011. – Vol. 3, № 11. – P. 1427-1454.
43. Mullerpattan B. J., Udawadia Z. F. Bedaquiline and Delamanid: Sharing the Indian Experience // *Actrocyte.* – 2017. – Vol. 4. – P. 108-110.
44. Ndjeka N., Conradie F., Schippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis // *Intern. J. Tub. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* – 2015. – Vol. 19, № 8. – P. 979-985.
23. Falzon D., Nhat N.L., Ernesto J., Karin W. The global response to rifampicin-resistant tuberculosis: current situation and recent trends. *Europ. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 60, pp. 1903.
24. Falzon D., Schunemann H.J., Harausz E. et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Europ. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 3, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331043>. Accessed: 01.03.2018.
25. Ferlazzo G. et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, pp. 1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452942>. Accessed: 19.03.2018.
26. Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *New Engl. J. Med.*, 2012, vol. 366, no. 23, pp. 2151-2160.
27. Global tuberculosis report 2017. Geneva, World Health Organization, 2017, 147 p.
28. Gruber K. Access sought to tuberculosis drug from nutraceutical company. *Nature Medicine*, 2015, vol. 21, no. 2, pp. 103.
29. Guglielmetti L., Du D.L., Jachym M. et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2015, vol. 60, no. 2, pp. 188-194.
30. Gupta R., Geiter L.J., Wells C.D. et al. Delamanid for extensively drug-resistant tuberculosis. *New Engl. J. Med.*, 2015, vol. 373, no. 3, pp. 291-292.
31. Harausz E.P., Garcia-Prats A., Seddon J.A. et al. New drugs, repurposed drugs, and novel regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 195, no. 10. Available at: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201606-1227CI?journalCode=ajrccm>. Accessed: 01.03.2018.
32. Horsburgh C.R.Jr., Haxaire-Theeuwes M., Lienhardt C. et al. Compassionate use of and expanded access to new drugs for drug-resistant tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against*, 2013, vol. 17, no. 2, pp. 146-152.
33. Lachatre M., Rioux C., Du D.L. et al. Bedaquiline plus delamanid for XDR tuberculosis. *Lancet. Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, no. 3, pp. 294.
34. Lewis M.J. et al. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Therap. Clin. Risk Management*, 2015, vol. 11, pp. 779-791.
35. Lienhardt C., Nahid P., Rich M.L. et al. Target regimen profiles for treatment of tuberculosis: A WHO document. *Europ. Respir. J.*, 2017, vol. 49. Accessed: <http://erj.ersjournals.com/content/49/1/1602352>. Accessed: 01.03.2018.
36. Ma Z., Lienhardt C., McIlleron H. et al. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9731, pp. 2100-2109.
37. Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige T. et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazoaxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med.*, 2006, vol. 9, no. 11, pp. 2131-2144.
38. Matteelli A., D'Ambrosio L., Centis R. Compassionate and optimum use of new tuberculosis drugs. *Lancet. Infect. Dis.*, 2015, vol. 15, no. 10, pp. 1131-1132.
39. Migliori G.B. et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *Internat. J. Molecul. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 2, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178199>. Accessed: 01.04.2018.
40. Migliori G.B., Eker B., Richardson M.D. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 34, no. 2, pp. 387-393.
41. Millikaarjun S., Wells C., Petersen C. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 10, pp. 5976-5985.
42. Mukherjee T., Boshoff H. Nitroimidazoles for the treatment of TB: past, present and future. *Future Med. Chemistry*, 2011, vol. 3, no. 11, pp. 1427-1454.
43. Mullerpattan B.J., Udawadia Z.F. Bedaquiline and Delamanid: Sharing the Indian Experience. *Actrocyte*, 2017, vol. 4, pp. 108-110.
44. Ndjeka N., Conradie F., Schippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Intern. J. Tub. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2015, vol. 19, no. 8, pp. 979-985.

45. Nuermberger E. L., Spigelman M. K., Yew W. W. Current development and future prospects in chemotherapy of tuberculosis // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 764-778.
46. Oлару I. D., von Groote-Bidlingmaier F., Heyckendorf J., Yew W. W. et al. Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective // *Europ. Resp. J.* – 2015. – Vol. 45, № 4. – P. 1119-1131.
47. Pontali E., Sotgiu G., D'Ambrosio L. et al. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, № 2. – P. 394-402.
48. Rustomjee R., Zumla A. Delamanid expanded access novel treatment of drug resistant tuberculosis // *Infect. Drug Resist.* – 2015. – Vol. 8. – P. 359-366.
49. Ryan N. J., Lo J. H. Delamanid: first global approval // *Drugs*. – 2014. – Vol. 74, № 9. – P. 1041-1045.
50. Saliu O. Y., Crismale C. et al. Bactericidal activity of OPC-67683 against drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 60, № 5. – P. 994-998.
51. Sasahara K., Shimokawa Y., Hirao Y. et al. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel anti-tuberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism in vivo // *Drug Metabolism and Disposition: the biological fate of chemicals*. – 2015. – Vol. 43, № 8. – P. 1267-1276.
52. Sasaki H., Haraguchi Y., Itotani M. et al. Synthesis and antituberculosis activity of a novel series of optically active 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b] oxazoles // *J. Med. Chemistry*. – 2006. – Vol. 29, № 26. – P. 7854-7860.
53. Shan N. S. et al. Increasing drug resistance in extensively drug-resistant tuberculosis, South Africa // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 510-513.
54. Shimokawa Y., Sasahara K., Koyama N. et al. Metabolic mechanism of delamanid, a new anti-tuberculosis drug, in human plasma // *Drug Metabol. Disposit: the biological fate of chemicals*. – 2015. – Vol. 43, № 8. – P. 1277-1283.
55. Shimokawa Y., Sasahara K., Yoda N. et al. Delamanid does not inhibit or induce cytochrome p450 enzymes in vitro // *Biological & pharmaceutical bulletin*. – 2014. – Vol. 37, № 11. – P. 1727-1735.
56. Singla R. Drug-resistant tuberculosis: key strategies for a recalcitrant disease // *Actrocyte*. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 53-62.
57. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L. et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis // *Europ. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41, № 6. – P. 1393-1400.
58. Sloan D. J., Lewis J. M. Management of multidrug-resistant TB: novel treatments and their expansion to low resource settings // *Transact. Royal Society Trop Med. Hygiene*. – 2016. – Vol. 110, № 3. – P. 163-172.
59. Sotgiu G., Pontali E., Centis R. et al. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis // *Expert Rev. Anti-Infective Therapy*. – 2015. – Vol. 13, № 3. – P. 305-315.
60. Sotgiu G., Pontali E., Centis R. et al. New anti-tuberculosis drugs for special populations: A difficult-to-address issue // *Europ. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 957-958.
61. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L. et al. Faster for less, the new "Shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, № 5. – P. 1503-1507.
62. Stinson K. et al. MIC of Delamanid (OPC-67683) against *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates and a Proposed Critical Concentration // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60, № 6. – P. 3316-3322.
63. Stover C. K., Warrenner P., VanDevanter D. R. et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis // *Nature*. – 2000. – Vol. 405, № 6789. – P. 962-966.
64. Szumowski D. J. et al. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Drug Design, Devel. Therapy*. – 2015. – Vol. 9. – P. 677-682.
65. Tadolini M., Lingsang R. D., Tiberi S. et al. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline // *Europ. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 935-938.
66. The selection and use of essential medicine report. – Geneva: World Health Organization, 2015. – 546 p.
67. The use of Bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: World Health Organization, 2013. – 57 p.
68. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 65 p.
69. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. – Geneva: World Health Organization, 2016. – 48 p.
45. Nuermberger E.L., Spigelman M.K., Yew W.W. Current development and future prospects in chemotherapy of tuberculosis. *Respirology*, 2010, vol. 15, no. 5, pp. 764-778.
46. Oлару I.D., von Groote-Bidlingmaier F., Heyckendorf J., Yew W.W. et al. Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective. *Europ. Resp. J.*, 2015, vol. 45, no. 4, pp. 1119-1131.
47. Pontali E., Sotgiu G., D'Ambrosio L. et al. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 394-402.
48. Rustomjee R., Zumla A. Delamanid expanded access novel treatment of drug resistant tuberculosis. *Infect. Drug Resist.*, 2015, vol. 8, pp. 359-366.
49. Ryan N.J., Lo J.H. Delamanid: first global approval. *Drugs*, 2014, vol. 74, no. 9, pp. 1041-1045.
50. Saliu O.Y., Crismale C. et al. Bactericidal activity of OPC-67683 against drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007, vol. 60, no. 5, pp. 994-998.
51. Sasahara K., Shimokawa Y., Hirao Y. et al. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel anti-tuberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism in vivo. *Drug Metabolism and Disposition: the biological fate of chemicals*, 2015, vol. 43, no. 8, pp. 1267-1276.
52. Sasaki H., Haraguchi Y., Itotani M. et al. Synthesis and antituberculosis activity of a novel series of optically active 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b] oxazoles. *J. Med. Chemistry*, 2006, vol. 29, no. 26, pp. 7854-7860.
53. Shan N.S. et al. Increasing drug resistance in extensively drug-resistant tuberculosis, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011, vol. 17, no. 3, pp. 510-513.
54. Shimokawa Y., Sasahara K., Koyama N. et al. Metabolic mechanism of delamanid, a new anti-tuberculosis drug, in human plasma. *Drug Metabol. Disposit: the biological fate of chemicals*, 2015, vol. 43, no. 8, pp. 1277-1283.
55. Shimokawa Y., Sasahara K., Yoda N. et al. Delamanid does not inhibit or induce cytochrome p450 enzymes in vitro. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2014, vol. 37, no. 11, pp. 1727-1735.
56. Singla R. Drug-resistant tuberculosis: key strategies for a recalcitrant disease. *Actrocyte*, 2017, vol. 4, no. 1, pp. 53-62.
57. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L. et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Europ. Respir. J.*, 2013, vol. 41, no. 6, pp. 1393-1400.
58. Sloan D.J., Lewis J.M. Management of multidrug-resistant TB: novel treatments and their expansion to low resource settings. *Transact. Royal Society Trop Med. Hygiene*, 2016, vol. 110, no. 3, pp. 163-172.
59. Sotgiu G., Pontali E., Centis R. et al. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev. Anti-Infective Therapy*, 2015, vol. 13, no. 3, pp. 305-315.
60. Sotgiu G., Pontali E., Centis R. et al. New anti-tuberculosis drugs for special populations: A difficult-to-address issue. *Europ. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 3, pp. 957-958.
61. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L. et al. Faster for less, the new "Shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 5, pp. 1503-1507.
62. Stinson K. et al. MIC of Delamanid (OPC-67683) against *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates and a Proposed Critical Concentration. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 6, pp. 3316-3322.
63. Stover C.K., Warrenner P., VanDevanter D.R. et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*, 2000, vol. 405, no. 6789, pp. 962-966.
64. Szumowski D.J. et al. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Design, Devel. Therapy*, 2015, vol. 9, pp. 677-682.
65. Tadolini M., Lingsang R.D., Tiberi S. et al. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Europ. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 3, pp. 935-938.
66. The selection and use of essential medicine report. Geneva, World Health Organization, 2015, 546 p.
67. The use of Bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013, 57 p.
68. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2014, 65 p.
69. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2016, 48 p.

70. Tiberi S., D'Ambrosio L., de Lorenzo S. et al. Tuberculosis elimination, patients' lives and rational use of new drugs: revisited // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, № 2. – P. 664-667.
71. Tiberi S., Scardigli A., Centis R. et al. Classifying new anti-TB drugs: rationale and future perspectives // *Intern. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 56. – P. 181-184.
72. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 Update. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016. – 56 p.
73. Udawadia Z. F. Totally drug-resistant tuberculosis in India: who let the djinn out? // *Respirology*. – 2012. – Vol. 17, № 5. – P. 741-742.
74. Vassell A. Cost-effectiveness of introducing bedaquiline in MDR-TB regimens – an exploratory analysis. – Geneva: World Health Organization, 2013. – 30 p.
75. Velayati A. A. et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, № 2. – P. 420-425.
76. Wallis R. S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, № 5. – P. 1526-1527.
77. Wirth D. et al. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany // *BMC Health Services Research*. – 2017. – Vol. 17, № 182. – P. 1-11.
78. Wolfson L. J., Gibbert J., Wirth D., Diel R. Cost-effectiveness of incorporating bedaquiline into a treatment regimen for multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Germany // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 1826-1829.
79. Zhang Q., Liu Y., Tang S. et al. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China // *Cell Biochem. Biophys.* – 2013. – Vol. 67, № 3. – P. 957-963.
70. Tiberi S., D'Ambrosio L., de Lorenzo S. et al. Tuberculosis elimination, patients' lives and rational use of new drugs: revisited. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 664-667.
71. Tiberi S., Scardigli A., Centis R. et al. Classifying new anti-TB drugs: rationale and future perspectives. *Intern. J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 56, pp. 181-184.
72. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 Update. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2016, 56 p.
73. Udawadia Z.F. Totally drug-resistant tuberculosis in India: who let the djinn out? *Respirology*, 2012, vol. 17, no. 5, pp. 741-742.
74. Vassell A. Cost-effectiveness of introducing bedaquiline in MDR-TB regimens – an exploratory analysis. Geneva, World Health Organization, 2013, 30 p.
75. Velayati A.A. et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest*, 2009, vol. 136, no. 2, pp. 420-425.
76. Wallis R.S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 5, pp. 1526-1527.
77. Wirth D. et al. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany. *BMC Health Services Research*, 2017, vol. 17, no. 182, pp. 1-11.
78. Wolfson L.J., Gibbert J., Wirth D., Diel R. Cost-effectiveness of incorporating bedaquiline into a treatment regimen for multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Germany. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. 6, pp. 1826-1829.
79. Zhang Q., Liu Y., Tang S. et al. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China. *Cell Biochem. Biophys.*, 2013, vol. 67, no. 3, pp. 957-963.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ,
603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 198.
Тел.: 8 (831) 432-85-92.

Наумов Алексей Георгиевич

ассистент кафедры фтизиатрии им. И. С. Николаева.
E-mail: naumovag@nizhgma.ru

Павлунин Александр Васильевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фтизиатрии им. И. С. Николаева.
E-mail: pavlunina@yandex.ru

Поступила 15.07.2018

FOR CORRESPONDENCE:

Privolzhskiy Research Medical University,
198, Rodionova St.,
Nizhny Novgorod, 603093
Phone: +7 (831) 432-85-92.

Aleksey G. Naumov

Assistant of I.S. Nikolaev Phthisiology Department
Email: naumovag@nizhgma.ru

Aleksandr V. Pavlunin

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of I.S. Nikolaev Phthisiology Department.
Email: pavlunina@yandex.ru

Submitted as of 15.07.2018

ИННОВАЦИОННОЕ ПРОИЗВОДСТВО И БЕЗУПРЕЧНАЯ ДИСТРИБУЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



Эдвансд Групп
Группа компаний «Эдвансд»:
ООО «Эдвансд Трейдинг»
ООО «Эдвансд Фармасьютикалс»

ООО «ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ» (Москва) является официальным поставщиком в России противотуберкулезных препаратов производства Маклеодз Фармасьютикалз Лтд (Индия), а также других известных мировых производителей. Эти противотуберкулезные лекарственные средства имеют высокое качество, соответствующее признанным международным стандартам (WHO GMP, US FDA, GLC, GDF, MSF). Они занимают доминирующее положение в списке преквалификации ВОЗ и рекомендуются авторитетными международными организациями (Комитет Зеленого Света) и отечественными специалистами. Приоритетом компании является поставка высококачественных лекарственных препаратов.

123182, г. Москва, ул. Щукинская, д.2, этаж 3
Тел: +7 495 915 84 26
e-mail: info@atcl.ru
www.atcl.ru

ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

www.tibl-journal.com

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Научно-практический журнал
«Туберкулез и болезни лёгких», Том 96, №11, 2018

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НИИЦ ФПИ Минздрава России.

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография ПАРАДИЗ»

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (499) 665 28 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 96, no11, 2018

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 3000 copies.
Printed by ООО Типография PARADIZ

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

E-mail: TBL2015@yandex.ru

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

E-mail: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

E-mail: anna@fiot.ru

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

ANY PART OF THE CONTENT OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.



**Изокомб[®], Фтизоэтам[®] В6 и Фтизопирам[®] В6
содержат в своем составе **Витамин В6**
для профилактики и лечения периферической
полиневропатии у пациентов, принимающих
антибиотики**

Витамин В6 – предотвращает развитие изониазид-ассоциированной полиневропатии³

Витамин В6 – устраняет гиповитаминозное состояние, развивающееся на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний

Дозы витамина В6 в комбинированных противотуберкулезных препаратах* АО «АКРИХИН» соответствуют рекомендациям ВОЗ и Американского торакального общества^{1, 2}

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.


*Комбинированные противотуберкулезные препараты АО «АКРИХИН» Изокомб[®], Фтизопирам[®] В6, Фтизоэтам[®] В6

1. Рекомендации ВОЗ, 4 издание 2011

2. Payam Nahid, Susan E. Dorman et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis // Clinical Infectious Diseases Advance Access published August 10, 2016

3. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х., Иванова Т.И. Лекарственные поражения периферической нервной системы при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. №3. С 58-65.

- ⊗ Новый механизм действия
- ⊗ Высокая бактерицидная активность
- ⊗ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊗ Сокращение длительности лечения
- ⊗ Сокращение периодов бактериовыделения*

 Sirturo™



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94

 ФормиСтандарт

ЛП-002281

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization, 2013